

Aus der Kinder-und Jugendklinik der Universitätsmedizin Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. Michael Radke

**Bronchiale Hyperreagibilität bei Asthma bronchiale im Kindesalter:
Ergebnisse von Spirometrie und Impulsozillometrie
nach Provokation mit Methacholin**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae

(Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Anja Keßler geb. Mahler

geboren am 02.12.1979 in Neubrandenburg

Rostock, im August 2016

Gutachter:

1. Gutachter: PD Dr. rer. nat. Dagmar-Christiane Fischer
Kinder- und Jugendklinik der Universitätsmedizin Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Johann Christian Virchow
Zentrum für Innere Medizin der Universitätsmedizin Rostock
3. Gutachter: Prof. Dr. med. Christian Vogelberg
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

Datum der Einreichung: 19. August 2016

Datum der Verteidigung: 20. Juni 2017

| | | |
|------------|---|-------------|
| I | Inhaltsverzeichnis | |
| II | Verzeichnis der Abkürzungen | III |
| III | Verzeichnis der Abbildungen | V |
| IV | Verzeichnis der Tabellen | VII |
| V | Anhangverzeichnis | VIII |
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Epidemiologie und Pathophysiologie des Asthma bronchiale im Kindesalter | 1 |
| 1.2 | Formen des Asthma bronchiale | 1 |
| 1.2.1 | Allergisches Asthma bronchiale | 1 |
| 1.2.2 | Nichtallergisches Asthma bronchiale | 2 |
| 1.2.3 | Mischformen von allergischem und nichtallergischem Asthma | 2 |
| 1.3 | Bronchiale Hyperreagibilität | 2 |
| 1.4 | Diagnostik und Monitoring des Asthma bronchiale | 4 |
| 1.4.1 | Anamnese und klinische Befunde bei Patienten mit Asthma bronchiale | 4 |
| 1.4.2 | Allergiediagnostik bei Patienten mit Asthma bronchiale | 4 |
| 1.4.3 | Lungenfunktionsdiagnostik bei Asthma bronchiale | 5 |
| 1.4.3.1 | Die Spirometrie zur Erfassung der Lungenfunktion | 5 |
| 1.4.3.2 | Die Impulsoszillometrie zur Erfassung der Lungenfunktion | 8 |
| 1.4.4 | Bronchiale Provokationstests | 10 |
| 1.4.5 | Entzündungsmarker in der Ausatemluft | 11 |
| 2 | Ziele der Arbeit | 13 |
| 3 | Patienten und Methoden | 14 |
| 3.1 | Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien sowie Datenerfassung | 14 |
| 3.2 | Untersuchungsmethoden | 15 |
| 3.2.1 | Fragebogen | 15 |
| 3.2.2 | Prick-Test | 15 |
| 3.2.3 | Messung der Stickstoffmonoxidkonzentration in der Ausatemluft | 16 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 3.2.4 | Transkutane Pulsoxymetrie | 17 |
| 3.2.5 | Elektronische Spirometrie | 17 |
| 3.2.6 | Impulsoszillometrie | 18 |
| 3.2.7 | Inhalativer Methacholinprovokationstest | 19 |
| 3.3 | Statistische Analyse | 21 |
| 4 | Ergebnisse | 22 |
| 4.1 | Anthropometrische und klinische Charakteristika der Patienten | 22 |
| 4.2 | Vergleich der spirometrischen und impulsoszillometrischen Befunde | 27 |
| 4.3 | Ergebnisse des Prick-Tests und der eNO Messung in Relation zur BHR | 29 |
| 5 | Diskussion | 31 |
| 5.1 | Anamnestiche Befunde | 31 |
| 5.1.1 | Eigen- und Familienanamnese in Relation zur BHR | 31 |
| 5.1.2 | Allergie und eNO bei BHR-positiven Patienten | 32 |
| 5.1.3 | Leitsymptome der BHR-positiven Patienten | 35 |
| 5.1.4 | Ergebnisse des Methacholinprovokationstests in Relation zur ICS-Therapie | 36 |
| 5.2 | Vergleich der Ergebnisse von Impulsoszillometrie und Spirometrie | 37 |
| 5.3 | Stärken und Schwächen der vorliegenden Arbeit | 39 |
| 6 | Zusammenfassung | 41 |
| 7 | Thesen | 43 |
| 8 | Literaturverzeichnis | 44 |
| 9 | Anhang | 55 |
| 10 | Danksagung | 63 |
| 11 | Lebenslauf | 64 |
| 12 | Eidesstattliche Erklärung | 65 |

II Verzeichnis der Abkürzungen

| | |
|-----------------------|---|
| APS-Modul | Aerosol-Provokations-System-Modul |
| ATS | American Thoracic Society |
| AX | Reactancefläche |
| BHR | bronchiale Hyperreagibilität |
| BTPS | body temperature, pressure, saturated |
| EDRF | Endothelium-derived relaxing Factor |
| EGKS | Europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl |
| eNO | exhalierendes Stickstoffmonoxid |
| eNOS | endotheliale NO-Synthase |
| ERS | European Respiratory Society |
| ERV | Expiratorisches Reservevolumen (Liter) |
| FEF 25/50/75 | Max. Atemstromstärke nach Ausatmung von 25/50/75% der FVC (l/s) |
| FEV ₁ | Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (Liter) |
| FEV ₁ /FVC | Relative 1 Sekunden-Kapazität (Tiffenau-Index) (%) |
| Fres | Resonanzfrequenz |
| FVC | Forcierte expiratorische Vitalkapazität (Liter) |
| IC | Inspiratorische Kapazität (Liter) |
| ICS | inhalative Corticosteroide |
| iNOS | induzierbare NO-Synthase |
| IOS | Impulsoszillometrie |
| IRV | Inspiratorisches Reservevolumen (Liter) |
| IVC | Inspiratorische Vitalkapazität (Liter) |
| LABA | long-acting beta-2 agonists = langwirkende β_2 -Sympathomimetika |
| MCT | Methacholinprovokationstest |
| MEF 75/50/25 | Max. Atemstromstärke nach Ausatmung von 25/50/75% der FVC (l/s) |
| MFEF 25-75 | Mittlere maximale Atemstromstärke zwischen 25 und 75% der FVC (l/s) |
| nNOS | neuronal NO-Synthase |
| NO | Stickstoffmonoxid |
| PC | Provokationskonzentration |
| PD | Provokationsdosis |
| PD ₊₃₅ | kumulative Methacholindosis, die einen Anstieg des Meßwertes (Fres) um mind. 35% provoziert |
| PD ₊₄₀ | kumulative Methacholindosis, die einen Anstieg des Meßwertes (R5Hz) um mind. 40% provoziert |

| | |
|-------------------|---|
| PD ₋₂₀ | kumulative Methacholindosis, die einen Abfall des Meßwertes (FEV ₁) um mind. 20% provoziert |
| PEF | Maximaler expiratorischer Spitzenfluss = peak flow (l/s) |
| ppb | parts per billion |
| QM | Qualitäts-Management |
| R20Hz | Zentraler Atemwegswiderstand |
| R5Hz | Totaler Atemwegswiderstand = Resistance |
| SABA | short-acting beta-2 agonists = kurzwirkende β 2-Sympathomimetika |
| VT | Atemzugvolumen (Liter) |
| X5Hz | Lungenreactance = Reactance |

III Verzeichnis der Abbildungen

| | | |
|----------|--|----|
| Abb. 1: | Schematische Darstellung der an der BHR beteiligten Faktoren (modifiziert nach [98]) | 3 |
| Abb. 2: | Statische und dynamische Lungenfunktionsparameter und maximale expiratorische Flüsse (entnommen aus [25]) | 6 |
| Abb. 3: | Typische Veränderungen der Fluss-Volumenkurve bei leichter (A), mäßiger (B) und schwerer (C) Obstruktion (entnommen aus [25]) | 7 |
| Abb. 4: | Funktionsprinzip der Impulsoszillometrie (entnommen aus [77]) | 8 |
| Abb. 5: | Darstellung der Spektren von Resistance (A) und Reactance (B) sowie der daraus abgeleiteten Resonanzfrequenz (Fres) (entnommen aus [88, 100]) | 9 |
| Abb. 6: | Strukturformel von Methacholin | 10 |
| Abb. 7: | Struktur des Stickstoffmonoxid | 11 |
| Abb. 8: | Niox MINO zur quantitativen Messung von eNO | 16 |
| Abb. 9: | Exemplarische Darstellung eines spirometrischen Befundes | 17 |
| Abb. 10: | Prüfung der Lungenfunktion mit Hilfe der Impulsoszillometrie bei einer dreijährigen Patientin | 18 |
| Abb. 11: | Exemplarische Darstellung eines impulsoszillometrischen Befundes | 19 |
| Abb. 12: | Inhalation von Methacholin über das im Vordergrund sichtbare APS-Modul | 20 |
| Abb. 13: | Schematische Darstellung des Studienablaufs | 22 |
| Abb. 14: | Anzahl der BHR-positiven (□) und BHR-negativen (■) Patienten in Relation zum Wohnumfeld | 24 |
| Abb. 15: | Zahl der Patienten mit (■) und ohne (□) Therapie mit einem ICS in Relation zum Schweregrad der BHR | 26 |
| Abb. 16: | Darstellung der individuellen Methacholin-Dosen, die in der Spirometrie und Impulsoszillometrie zur Kategorisierung als BHR-positiv bzw. BHR-negativ führten | 27 |

| | |
|--|----|
| Abb. 17: Korrelation von Spirometrie und Impulsoszillometrie in der Gruppe der BHR-positiven Patienten (BHR ^{+/+}) | 28 |
| Abb. 18: Die relativen Veränderungen (Mittelwert \pm SEM) von FEV ₁ (schwarz), R5Hz (rot) und Fres (blau) bei BHR-positiven Patienten in Relation zur Provokationsstufe und nach Lyse | 29 |
| Abb. 19: Die eNO-Konzentration bei Prick-Test-negativen (□) und positiven Patienten (■) in der Basisuntersuchung | 30 |

IV Verzeichnis der Tabellen

| | | |
|---------|--|----|
| Tab. 1: | Interpretation von eNO-Werten bei Kindern [34] | 12 |
| Tab. 2: | Die einzelnen und kumulierten Methacholin-Dosen des Provokationstests auf Basis einer 1,6%-igen Methacholinlösung unter Verwendung des APS-Moduls [78] | 20 |
| Tab. 3: | Klassifikation der BHR | 21 |
| Tab. 4: | Anthropometrische und klinische Charakteristika der Patienten | 23 |
| Tab. 5: | Perkutane Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz während des MCT | 25 |
| Tab. 6: | Zusammenfassung der Befunde im Prick-Test | 30 |

V Anhangverzeichnis

| | | |
|-----|--|----|
| A.1 | Studieninformation und Einverständniserklärung | 55 |
| A.2 | Fragebogen | 57 |
| A.3 | Typischer Befundausdruck | 61 |
| A.4 | Protokoll des Prick-Tests | 62 |

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Pathophysiologie des Asthma bronchiale im Kindesalter

Asthma ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, die durch eine bronchiale Hyperreagibilität (BHR) und/oder eine reversible Atemwegsobstruktion charakterisiert ist [1, 18, 19]. Asthma bronchiale ist in erster Linie eine klinische Diagnose, die auf den oben genannten Charakteristika basiert [19, 99].

Etwa zehn Prozent der in Deutschland lebenden Kinder haben ein Asthma bronchiale. Damit handelt es sich neben dem atopischen Ekzem um eine der häufigsten chronischen Erkrankung im Kindesalter [1, 13]. Genetische Faktoren und Umwelteinflüsse spielen bei der Manifestation eine wichtige Rolle [1, 18].

Pathophysiologisch liegt dem Asthma bronchiale eine bronchiale Entzündungsreaktion zu Grunde. Daraus resultieren eine BHR und eine endobronchiale Obstruktion (Ödem und Hypersekretion).

Die bronchiale Entzündungsreaktion ist pathogenetisch von zentraler Bedeutung. Allergene wie z.B. Pollen, Hausstaubmilben und Schimmelpilze, aber auch unspezifische Reize wie Kaltluftinhalation, körperliche Anstrengung sowie Infektionen beeinflussen das Zusammenspiel von Mastzellen, T-Lymphozyten, eosinophilen Granulozyten und Entzündungsmediatoren [35, 41].

Der Nachweis einer bronchialen Hyperreagibilität ist bei entsprechender Anamnese beweisend für ein Asthma bronchiale und gilt als indirekter Marker für den Grad der bronchialen Entzündungsreaktion [68].

Die endobronchiale Obstruktion führt durch eine Kontraktion der glatten Bronchialmuskulatur, durch ein Schleimhautödem mit entzündlicher Schleimhautinfiltration und durch eine Hypersekretion von zähem Schleim zu einem limitierten Atemfluss [41].

1.2 Formen des Asthma bronchiale

1.2.1 Allergisches Asthma bronchiale

Eine atopische Diathese, d.h. die genetisch bedingte Bereitschaft zur Produktion von IgE-Antikörpern gegen Aeroallergene der Umwelt, ist auch im Kindes- und Jugendalter der stärkste, bislang identifizierte prädisponierende Faktor zur Asthma-Entwicklung

[18, 19]. Neben Mastzellen und deren Entzündungsmediatoren (Leukotriene, Histamin und Bradykinin) sind T-Lymphozyten und eosinophile Granulozyten für die Pathophysiologie des allergischen Asthmas entscheidend und Kennzeichen der eosinophilen Entzündung im Bronchialtrakt.

1.2.2 Nichtallergisches Asthma bronchiale

Bei der nichtallergischen Form des Asthmas sind weder Allergien noch IgE-Antikörper gegen Umweltallergene nachweisbar [19]. Diese Form des Asthmas ist häufig durch Infektionskrankheiten der Atemwege bedingt und neutrophile Granulozyten spielen in der Pathogenese eine maßgebliche Rolle.

1.2.3 Mischformen von allergischem und nichtallergischem Asthma

Mischformen sind im Kindesalter sehr häufig. So kann beispielsweise bei einem zunächst allergischen Asthma im Verlauf die nichtallergische Komponente klinisch in den Vordergrund treten und umgekehrt [35].

Häufig liegt insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern eine rezidivierende obstruktive Ventilationsstörung vor. Diese ist meist durch Atemwegsinfekte getriggert. Im Verlauf der ersten Lebensjahre kann die Symptomatik abklingen oder eine allergische Komponente hinzukommen [18, 19].

1.3 Bronchiale Hyperreagibilität

Die bronchiale Hyperreagibilität (BHR) findet sich bei allen Asthmatikern zu Beginn und im weiteren Verlauf der Erkrankung [41]. Es handelt sich dabei um eine durch die chronische Entzündung bedingte gesteigerte Empfindlichkeit der Atemwege. Die BHR gilt als indirekter Marker für den Entzündungsgrad der Atemwege [68]. Sofern es anamnestic Hinweise für ein Asthma bronchiale gibt, die Lungenfunktion jedoch noch nicht eingeschränkt ist, sollte die Diagnose durch den Nachweis einer BHR gesichert werden. Auch eine erhöhte zirkadiane Variabilität des expiratorischen Spitzenflusses (zirkadiane PEF-Variabilität) kann, wenn auch mit geringerer Validität, auf eine BHR

hinweisen. In Abbildung 1 sind die verschiedenen Faktoren, die zu einer BHR beitragen, schematisch dargestellt.

Prinzipiell sind unspezifische Provokationsverfahren zum Nachweis einer BHR aufgrund ihrer Sensitivität am besten geeignet. Zur bronchialen Provokation eignen sich pharmakologische Reize, wie z.B. Methacholin, Histamin, hyperosmolare Kochsalzlösung, physikalische Reize, wie z.B. Kaltluftinhalation oder atemmechanische Reize wie die Laufbandprovokation [1, 24, 65]. Die unspezifische Provokation mit Methacholin hat sich aufgrund des geringen Nebenwirkungsprofils und der Praktikabilität international etabliert. Methacholin kumuliert aufgrund seiner langen Halbwertszeit in den Bronchien und kann auch in geringer Menge präzise vernebelt und der Atemluft dosiert zugesetzt werden.

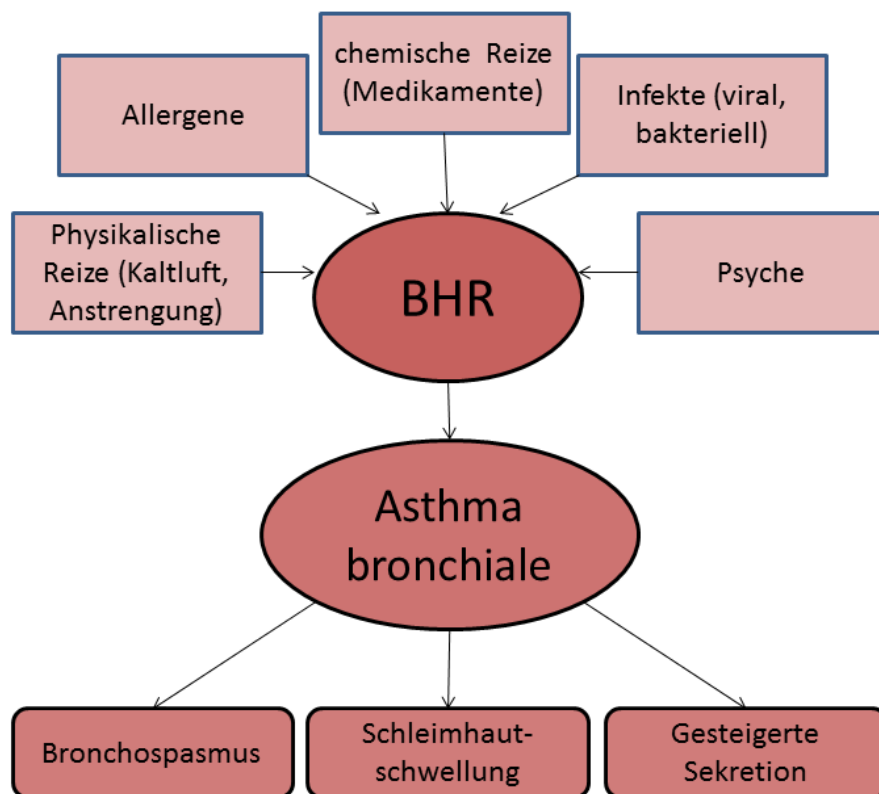


Abb. 1: Schematische Darstellung der an der BHR beteiligten Faktoren (modifiziert nach [98])

1.4 Diagnostik und Monitoring des Asthma bronchiale

1.4.1 Anamnese und klinische Befunde bei Patienten mit Asthma bronchiale

Die Symptome des Asthma bronchiale reichen von leichtem Husten, Pfeifen und/oder Beklemmungsgefühl („Brustenge“) bis hin zu schwerer Atemnot. Die Beschwerden können intermittierend (saisonales Asthma bronchiale) oder persistierend (perenniales Asthma bronchiale) sein [1, 19, 41]. Die anfallsweise auftretende Atemnot mit expiratorischem Giemen ist das Leitsymptom der Erkrankung. Die Patienten sind dyspnoisch und zeigen ein deutlich verlängertes Expirium. In schweren Fällen zeigen sich juguläre, interkostale und/oder epigastrische Einziehungen sowie der Einsatz der Atemhilfsmuskulatur [1, 19].

Anamnestisch sind verschiedenste Auslöser (Infekte, Allergene, körperliche Anstrengung, Kaltluft sowie chemische Reize oder Medikamente) zu eruieren [19, 41]. Auch eine Abhängigkeit von der Tageszeit sollte erfragt werden [19]. Begleitend können andere atopische Erkrankungen wie z.B. eine Rhinitis und/oder ein Ekzem vorliegen und die Familienanamnese ist häufig positiv. Wenn beide Elternteile an allergischem Asthma leiden, haben die Kinder ein Erkrankungsrisiko von 60 - 80 % (bei einem kranken Elternteil halbiert sich diese Zahl) [41].

1.4.2 Allergiediagnostik bei Patienten mit Asthma bronchiale

Da Allergien im Kindes- und Jugendalter die häufigste Ursache für ein Asthma bronchiale sind, sollte bei jedem Patienten unabhängig vom Alter bei entsprechender Anamnese eine gezielte Allergiediagnostik durchgeführt werden [19]. Am häufigsten finden sich im Vorschulalter die Allergene der Hausstaubmilbe, Allergene von Katze und anderen Haustieren (z. B. Meerschweinchen, Kaninchen, Hamster, oder, seltener, Hund), gefolgt von Gräsern und Frühblüher als Triggerfaktoren für ein Asthma bronchiale [19].

Die Allergiediagnostik beinhaltet in erster Linie eine ausführliche, symptomspezifische Anamnese sowie den Nachweis einer allergenspezifischen, IgE-vermittelten Sensibilisierung. Hierfür stehen Verfahren wie der Prick-Test, die Bestimmung des spezifischen IgE sowie allergenspezifische Provokationstests von Nase und/oder Lunge zur Verfügung [19].

1.4.3 Lungenfunktionsdiagnostik bei Asthma bronchiale

In dieser Arbeit wurde die Lungenfunktionsdiagnostik sowohl mit dem etablierten Verfahren der Spirometrie als auch mit der Impulsoszillometrie durchgeführt. Andere, ebenfalls für die Erfassung der Lungenfunktion geeignete Verfahren wie z. B. die Bodyplethysmographie sind für diese Arbeit ohne Relevanz und werden daher nicht näher betrachtet.

1.4.3.1 Die Spirometrie zur Erfassung der Lungenfunktion

Die Spirometrie ist eine der am weitesten verbreiteten und am besten etablierten Methoden zur Überprüfung der Lungenfunktion. Die Untersuchung soll nach den gemeinsamen Empfehlungen der American Thoracic Society (ATS), der European Respiratory Society (ERS) bzw. der Deutschen Atemwegsliga erfolgen und erfordert die maßgebliche Mitarbeit des Patienten [7, 19, 25]. Kernstück der Spirometrie ist ein Pneumotachograph, der die Atemstromstärken misst. Die bei der Atmung erzeugte Strömung bewirkt am Messwiderstand des Tachographen eine proportionale Druckdifferenz. Dabei entspricht das Atemvolumen dem Integral der Atemströmung über die Zeit, so dass die Werte von Atemströmung und -volumen simultan zur Verfügung stehen [25]. Alle im Rahmen der Untersuchung erhobenen Parameter werden auf BTPS-Bedingungen (37°C, 100% Luftfeuchte) unter Berücksichtigung des zum Untersuchungszeitpunkt herrschenden Luftdruck (p) normiert [25]. Werden Atemströmung und -volumen von einem maximalen Atemmanöver des Patienten abgeleitet und in Form der Fluss-Volumen-Kurve dargestellt, kann die variable, (partiell) reversible und/oder belastungsinduzierte Atemwegsobstruktion nachgewiesen werden. Neben der Fluss-Volumen-Kurve ist auch der Volumen-Zeit-Verlauf (Abb. 2) informativ.

Statische Messparameter (flussunabhängig) beschreiben die maximale Kapazität der Lunge sowie davon abgrenzbare Teilvolumina.

- VT Atemzugvolumen (Liter)
- ERV Expiratorisches Reservevolumen (Liter)
- IRV Inspiratorisches Reservevolumen (Liter)
- IVC $ERV + VT + IRV =$ Inspiratorische Vitalkapazität (Liter)
- IC $VT + IRV =$ Inspiratorische Kapazität (Liter)
- Atemzeitquotient Verhältnis von Inspirationszeit zu Expirationszeit

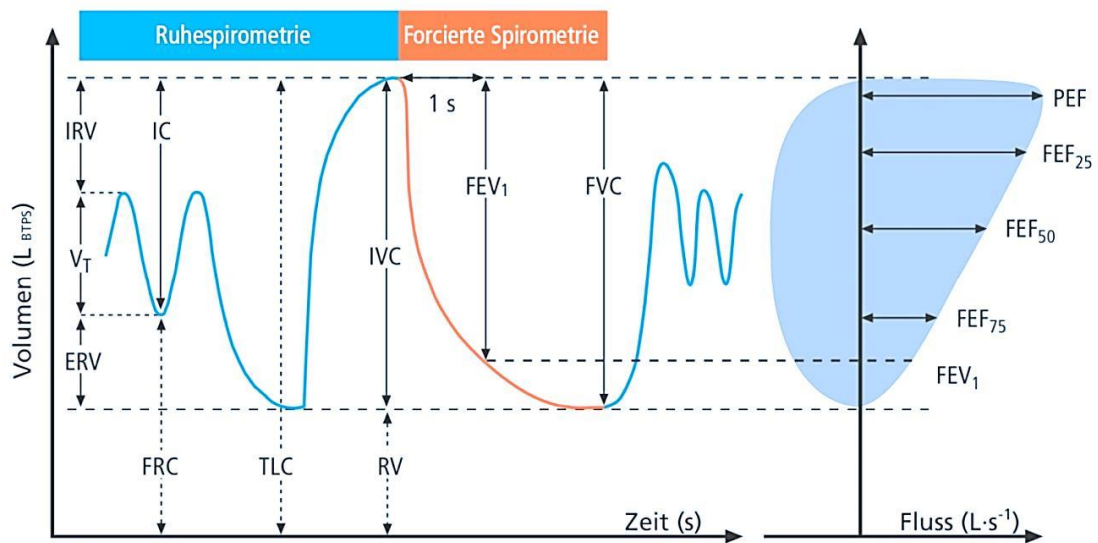


Abb. 2: Statische und dynamische Lungenfunktionsparameter und maximale expiratorische Flüsse (entnommen aus [25])

Dynamische Messparameter (flussabhängig) geben Auskunft über Strömungsverhältnisse im Bronchialsystem. Dabei ist der zeitliche Ablauf der Messung entscheidend.

- FVC Forcierte expiratorische Vitalkapazität (Liter)
- FEV_1 Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (Liter)
- FEV_1/FVC Relative 1 Sekunden-Kapazität (Tiffenau-Index) (%)
- FEF 25/50/75 Max. Atemstromstärke nach Ausatmung von 25/50/75% der FVC (l/s)
- MFEF 25-75 Mittlere maximale Atemstromstärke zwischen 25 und 75% der FVC (l/s)
- PEF Maximaler expiratorischer Spitzenfluss = peak flow (l/s)

Zur Beurteilung der Qualität der Untersuchung ist neben den numerischen Daten die graphische Darstellung der Fluss-Volumen-Kurve wichtig.

Die Ergebnisse der Lungenfunktionstestung werden in Bezug zu alters-, gewichts-, größen- und geschlechtsbezogenen Sollwerten dargestellt. Diese Referenzwerte beruhen auf den Untersuchungen der Europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl (EGKS) [73]. Für das Kindesalter wurden in Europa die Referenzwerte von Zapletal et al. verwendet [61, 102]. Mit der aktuellen Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga zur Spirome-

trie erfolgt seit 2015 die sukzessive Umstellung auf die multiethnischen Quanjer GLI-Sollwerte im Altersbereich von 3 bis 95 Jahre [25, 72].

Bei einer obstruktiven Ventilationsstörung wie beim Asthma bronchiale ist der Kurvenverlauf in typischer Weise verändert (Abb. 3). Die behinderte Ausatmung spiegelt sich in einer Flusslimitation und dem daraus resultierenden konkaven Kurvenverlauf wider. Leichte obstruktive Ventilationsstörungen können durch forcierte Atemmanöver zum Teil muskulär kompensiert und deshalb mit der Spirometrie unterschätzt werden. Die peripheren Atemwege sind nur eingeschränkt beurteilbar, was die Frühdiagnose einer Obstruktion erschweren kann [87, 93].

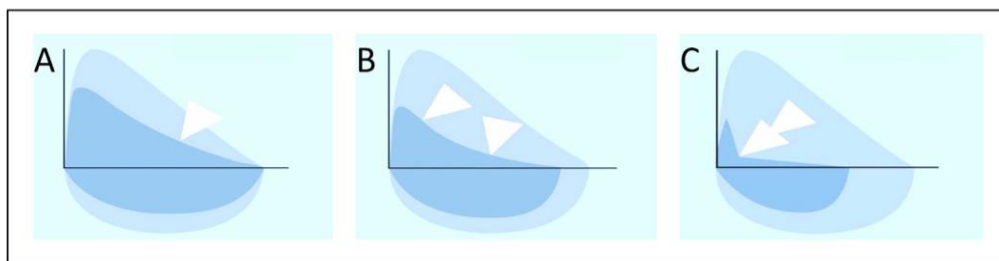


Abb. 3: Typische Veränderungen der Fluß-Volumenkurve bei leichter (A), mäßiger (B) und schwerer (C) Obstruktion (entnommen aus [25])

A: leichte Obstruktion mit typischer Innenkrümmung der Ausatemkurve (Pfeil) bei meist mäßig vermindertem PEF und meist normaler FVC

B: mäßige Obstruktion mit Innenkrümmung der Ausatemkurve bei meist deutlich vermindertem PEF und evtl. verminderter FVC (Pfeile)

C: schwere Obstruktion mit Knickbildung (Pfeile) in der Ausatemkurve bei deutlich vermindertem PEF und deutlich verminderter FVC

Wird mit Hilfe der Lungenfunktionstests eine Atemwegsobstruktion nachgewiesen, sollte zur Sicherung der Diagnose geprüft werden, ob diese durch kurzwirkende β_2 -Sympathomimetika (SABA) aufgehoben werden kann. Eine positive Reaktion zeigt sich in der Spirometrie durch einen Anstieg des FEV_1 um mindestens 15%. Ist dieses nicht der Fall, sollte die Reaktion des FEV_1 nach 4-wöchiger Therapie mit einem ICS erneut geprüft werden [1, 19, 75].

1.4.3.2 Die Impulsoszillometrie zur Erfassung der Lungenfunktion

Die Impulsoszillometrie (IOS) ist eine Methode zur Messung differenzierter mechanischer Eigenschaften der Atemwege durch Analyse der Ruheatmung [63]. Der Patient atmet dabei Raumluft über den Pneumotachographen, einen Y-Adapter und einen Abschlusswiderstand ($<0,1 \text{ kPa/(l/s)}$), welcher die Atmung des Patienten nur geringfügig behindert (Abb. 4). Die Nase ist durch eine Klemme verschlossen und die Hände des Patienten liegen an den Wangen, um einen „Upper Airway Shunt“ zu vermeiden.

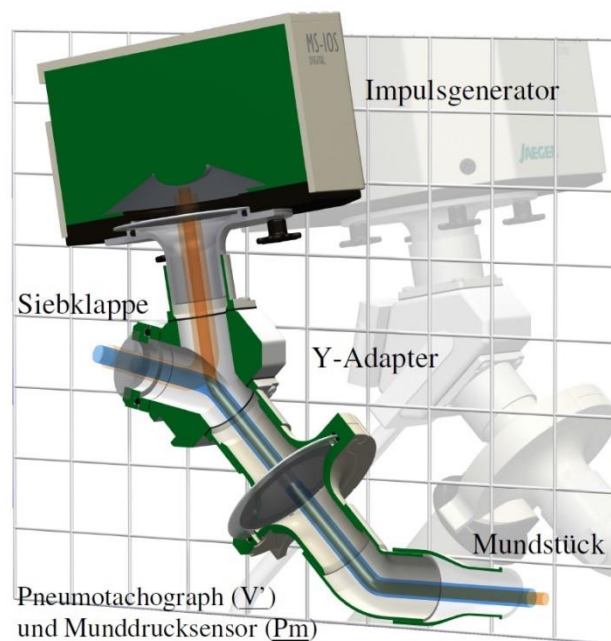


Abb . 4: Funktionsprinzip der Impulsoszillometrie (entnommen aus [77])

In einem externen Generator (Lautsprecher) werden regelmäßige Oszillationen (Druckimpulse) erzeugt, die sich der Ruheatmung des Patienten auflagern. Die Druckamplitude wird durch den Widerstand des respiratorischen Systems moduliert. Am Mundstück werden die entstandene Impulsströmung und der daraus resultierende Impulsdrucks registriert. Die Analyse der Impulssignale erlaubt eine sehr umfangreiche Bewertung des respiratorischen Systems mit seinen zentralen (große Atemwege) und peripheren (kleine Atemwege) Komponenten. Der Frequenzbereich zwischen 5 Hz und 35 Hz ist für die Auswertung von diagnostischer Relevanz. Aus einer 30 Sekunden dauernden Aufzeichnung der Ruheatmung werden folgende klinische Parameter abgeleitet [86, 88, 100]:

- R5Hz Totaler Atemwegswiderstand
- R20Hz Zentraler Atemwegswiderstand
- X5Hz Lungenreactance
- Fres Resonanzfrequenz
- AX Reactancefläche.

Die Resistance R5Hz erfasst sämtliche Atemwegswiderstände des Respirationstraktes. Die Reactance X5Hz wird hauptsächlich von peripheren Einschränkungen und den Wandeigenschaften der Bronchien beeinflusst. Sie gilt als Maß für die elastischen (kapazitativen) Eigenschaften der Lunge, die insbesondere die Lungenperipherie widerspiegeln. Diese beiden Parameter (R5Hz und X5Hz), die Resonanzfrequenz der Atemwege Fres sowie der Verlauf der Spektralkurven von Resistance und Reactance erlauben es, den Schweregrad der Obstruktion einzuschätzen und können auch zur funktionellen Differenzierung in zentrale und periphere Komponenten eingesetzt werden (Abb. 5). Fres gilt als indirektes Maß für einen Abfall von X5Hz. Bei vorwiegend peripherer Obstruktion und pathologisch verminderter Lungenreactance findet sich somit eine in stärkerem Maße negativ ausgeprägte Reactance X5Hz und damit eine höhere Resonanzfrequenz Fres [88, 100]. Für die Impulsoszillometrie stehen Sollwerte verschiedener Autoren für Patienten ab einem Alter von 2 Jahren zur Verfügung [77].

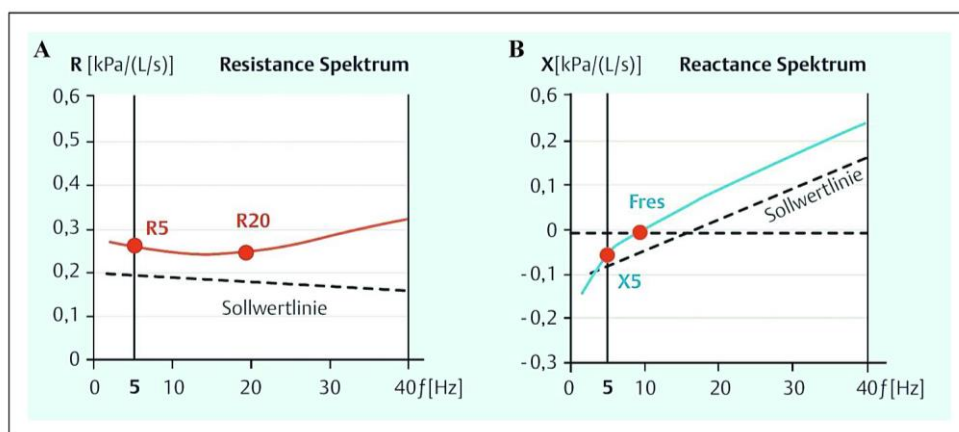


Abb 5: Darstellung der Spektren von Resistance (A) und Reactance (B) sowie der daraus abgeleiteten Resonanzfrequenz (Fres) (entnommen aus [88, 100])

1.4.4 Bronchiale Provokationstests

Heute sind unspezifische bronchiale Provokationen ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik beim Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter. Neben dem standardisierten Lauftest zum Nachweis eines Anstrengungsasthmas gibt es standardisierte Provokationsverfahren wie den Methacholinprovokationstest zum Nachweis einer BHR.

Alexander und Paddock benutzten erstmals 1921 Pilocarpin zur i.v. Injektion und beschrieben die Auslösung von Asthmaanfällen am Menschen [3]. Tiffenau verwendete 1945 Acetylcholin und Curry 1946 Histamin zur Inhalation [28, 94]. Es konnte gezeigt werden, dass bereits geringe Dosen von Histamin bei Patienten mit Asthma bronchiale einen deutlichen Abfall der Lungenfunktion bewirkten. Diese Arbeiten erlaubten erstmals die Angabe einer Provokationsdosis (PD) und wiesen auf einen Zusammenhang zwischen der Schwere der BHR und dem Schweregrad des Asthma bronchiale hin. Später kamen verschiedenste andere direkte und indirekte Stimuli zum Einsatz. Traditionell am häufigsten wurde Histamin als Mediator der natürlichen, allergisch ausgelösten Bronchokonstriktion, eingesetzt. Wegen erheblicher systemischer Nebenwirkungen von Histamin verwendet man heute überwiegend das besser verträgliche und länger wirksame Cholinergikum Methacholin [96].

Methacholin (Abb. 6) gelangt während der Provokation über einen Vernebler in die Atemwege. Als Muskarin-Rezeptor-Antagonist kumuliert es während einer Provokation in den Bronchien, da es durch die Cholinesterase nur sehr langsam abgebaut wird. Anders als bei der Provokation mit Histamin werden keine unerwünschten Nebenwirkungen wie z. B. Hautrötungen oder Kopfschmerzen beobachtet. Daher wird Methacholin zur bronchialen Provokation auch von der European Respiratory Society (ERS) und der American Thoracic Society (ATS) empfohlen [8, 44].

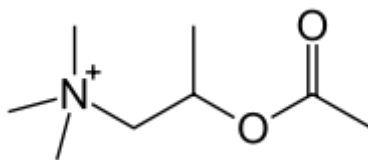


Abb. 6: Strukturformel von Methacholin

Die Provokation kann klassischerweise als Mehrkonzentrationsverfahren erfolgen. Dem Patienten wird Methacholin in steigender Konzentration bei konstanten Inhalationszeiten pro Stufe angeboten [57, 58]. Von der "Arbeitsgruppe Lungenfunktion" der Gesell-

schaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. ist jedoch die Provokation mit dem vergleichbaren Einkonzentrationsverfahren empfohlen. Bei diesem Verfahren inhaliert der Patient Methacholin in gleichbleibender Konzentration über zunehmend längere Zeiteinheiten [57]. Entscheidend ist die kumulative Provokationsdosis (PD) und nicht die individuelle Provokationskonzentration (PC) des Medikaments, um den Grad der bronchialen Empfindlichkeit zu bestimmen [57, 78]. Eine BHR liegt vor, wenn eine kumulative Methacholindosis von ≤ 1 mg einen FEV_1 -Abfall von mindestens 20% im Rahmen der spirometrischen Messung bewirkt (PD_{20}), dies entspricht dem international gebräuchlichen Grenzwert von 8 mg/ml im Mehrkonzentrationstest [8, 42, 57, 78].

1.4.5 Entzündungsmarker in der Ausatemluft

Die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (Abb. 7) aus Arginin wird durch NO-Synthasen katalysiert. Die physiologischen Funktionen des Stickstoffmonoxids reichen von endothelialer Vasodilatation, Regulation des Blutdrucks über die Rolle eines Neurotransmitters bis hin zur Beteiligung an der Immunabwehr.

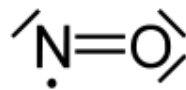


Abb. 7: Struktur des Stickstoffmonoxid

Da es als Radikal nur eine geringe Halbwertszeit (5s) hat, erfolgt eine kontinuierliche Synthese. Es sind 3 Isoformen dieses Enzyms beschrieben. Neben den konstitutiv von Endothelzellen (eNOS) und Neuronen (nNOS) exprimierten Isoformen gibt es in Makrophagen/Mikrogliazellen noch eine durch inflammatorische Stimuli (Zytokine, bakterielle Endotoxine, Lipopolysaccharide) induzierbare Form (iNOS), die zur Freisetzung großer Mengen NO führt. Sie ist für den größten Teil des in den Atemwegen produzierten NO verantwortlich und die NO-Freisetzung in den Atemwegen steigt im Rahmen eosinophiler Entzündungen an [42, 96].

Ende der 1970er-Jahre wurden Ferid Murad und auch Robert F. Furchgott darauf aufmerksam, dass das Gefäßendothel einen Faktor produzierte, der zu einer Erschlaffung der darunter liegenden Muskulatur und damit zu einer Vasodilatation führte [6, 36]. Dieser Faktor wurde zunächst als EDRF (Endothelium-derived relaxing Factor) bezeichnet und konnte im Laufe der 1980er Jahre durch Louis J. Ignarro und Robert F. Furchgott als NO identifiziert werden [36, 45]. Gustafsson und Mitarbeiter entdeckten

1991 NO in der exhalieren Atemluft und 1998 erhielten Murad, Furchgott und Ignaro für ihre Entdeckung den Nobelpreis für Physiologie und Medizin [40, 62]. Inzwischen ist die quantitative Messung der Stickstoffmonoxid-Konzentration in der Ausatemluft (eNO) eine sichere und durch handliche Geräte zudem einfache und zuverlässige Möglichkeit zur Erfassung der eosinophilen Entzündungsreaktion und daher für die Diagnostik des allergischen Asthmas sowie für die Verlaufskontrolle geeignet [11, 42]. Allerdings hängt die gemessene NO-Konzentration wesentlich von der Atemflussrate ab. Daher ist es wichtig, den Ausatemfluss (Fluss von 50 ml/s) konstant zu halten [42]. Die Ausatmung erfolgt gegen einen Widerstand von 5-20 cm H₂O, damit sich das Gaumensegel hebt und den Rachenraum vom Nasenraum abtrennt. Dadurch wird eine Durchmischung des meist in höheren Konzentrationen vorliegenden nasalen NO mit dem bronchialen NO vermieden. Die Konzentration von eNO in der Ausatemluft korreliert eng mit dem Ansprechen auf inhalative Corticosteroide (ICS). Verlaufsbestimmungen eignen sich sowohl für die Therapiesteuerung als auch die Einschätzung der Compliance/Therapieadhärenz des Patienten. Bei Kindern weisen eNO Werte von mehr als 20 ppb auf eine eosinophile Entzündung hin und machen ein Ansprechen auf ICS wahrscheinlich (Tab. 1) [34].

Die Konzentration des exhalieren Stickstoffmonoxids wird durch verschiedene Faktoren (z.B. antiinflammatorische Therapie, Zigarettenkonsum, Ernährung, akute Infekte, wiederholte forcierte Atemmanöver, Hypoxie) beeinflusst. Diese Faktoren müssen bei der Untersuchung und Interpretation der Befunde unbedingt beachtet werden [8, 29, 30, 34, 37, 42, 50, 81].

Tab. 1: Interpretation von eNO-Werten bei Kindern [34]

| eNO-Werte (Kinder) | | |
|-------------------------------|----------------------|-------------|
| Niedrig | Mittel | Hoch |
| Eosinophile Entzündung | | |
| Unwahrscheinlich | Vorhanden, aber mild | Signifikant |
| < 20 ppb | 20-35 ppb | > 35 ppb |

2 Ziele der Arbeit

Asthma ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, die durch eine bronchiale Hyperreagibilität und eine variable Atemwegsobstruktion charakterisiert ist. Aufgrund der chronischen Entzündung reagieren die Atemwege extrem sensibel auf verschiedene exogene Reize und diese Überempfindlichkeit der Atemwege ist für die Diagnose Asthma bronchiale essentiell, wenn auch nicht pathognomonisch. Das Ausmaß bzw. die Intensität der BHR gilt als ein indirekter Marker für den Grad der Atemwegsentzündung.

Unter den verschiedenen Möglichkeiten zur Provokation einer bronchialen Reaktion hat sich die Stimulation mit Methacholin als Standardverfahren etabliert. Methacholin läßt sich dosiert vernebeln, kumuliert in den Atemwegen und zeichnet sich durch ein geringes Nebenwirkungsprofil aus. Die quantitative Erfassung der Lungenfunktion während der kontrollierten Inhalation steigender Mengen Methacholin (Methacholin-Provokationstest) erlaubt es, den Grad der BHR mit hoher Sensitivität einzuschätzen. Während dieser Provokation kann die Lungenfunktion durch Spirometrie und/oder Impulsoszillometrie erfasst werden. Zum einen sind diese Untersuchungsverfahren nahezu ausschließlich in spezialisierten Einrichtungen vorhanden. Zum anderen gilt die Spirometrie als "Goldstandard" und es ist noch immer fraglich, ob Spirometrie und Impulsoszillometrie in allen Fällen zum gleichen Ergebnis führen. Die Klärung dieser Frage ist bei einer Asthmaprävalenz von etwa 10% im Kindesalter und einer geschätzt doppelt so hohen Anzahl von Kindern mit einer bereits vorhandenen BHR von großer Bedeutung. Die frühzeitige Sicherung der Diagnose und die daran anschließende spezialisierte Versorgung für die Sekundärprävention unabdingbar. Andererseits werden Befundkonstellationen und daraus abgeleitete Algorithmen für die gezielte Lungenfunktionsdiagnostik benötigt. Der Stellenwert anamnestischer Daten und klinischer Befunde (Prick-Test, eNO-Messungen) ist für die Diagnose einer BHR noch nicht eindeutig geklärt.

Daher wurden pädiatrische Patienten mit gesichertem oder vermutetem Asthma bronchiale und Indikation zu einem Methacholinprovokationstest eingeladen, an einer prospektiven Querschnittsstudie teilzunehmen. Die unter identischen Bedingungen mit Spirometrie und Impulsoszillometrie erzielten Ergebnisse sollten primär verglichen werden. Sekundäre Studienziele waren die Betrachtung der Ergebnisse in Relation zu weiteren anamnestischen und klinischen Daten.

3 Patienten und Methoden

Die Studie wurde von Dezember 2010 bis Mai 2011 in der Schwerpunktpraxis für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie Dres. Mahler-Kragl/Kragl in Neubrandenburg durchgeführt und das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Universität Greifswald (Reg.-Nr.: BB 99/10) genehmigt.

Alle Patienten und/oder die Sorgeberechtigten wurden detailliert über die Studie und ihren Ablauf informiert und haben sich schriftlich zur Teilnahme bereit erklärt.

3.1 Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien sowie Datenerfassung

Kinder und Jugendliche mit klinischer Verdachtsdiagnose bzw. mit manifestem Asthma bronchiale und Indikation zu einem unspezifischen bronchialen Provokationstest wurden zur Teilnahme an dieser klinischen prospektiven Querschnittsstudie eingeladen. Die Patienten sollten mindestens das 5. Lebensjahr und maximal das 17. Lebensjahr vollendet haben und in der Lage sein, bei der Untersuchung der Lungenfunktion adäquat mitzuarbeiten und an der eNO-Messung teilzunehmen.

Patienten mit schwerer Begleiterkrankung bzw. mit einer Erkrankung, bei der möglicherweise auch eine BHR vorliegt (z. B. Cystische Fibrose, Bronchopulmonale Dysplasie, Z. n. schwerer Pneumonie) waren von der Teilnahme ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren eine positive Raucheranamnese und eine Ausgangsspirometrie mit FEV₁-Werten $\leq 75\%$ des individuellen Sollwertes.

Bei allen Studienteilnehmern wurde eine ausführliche und durch einen Fragebogen ergänzte Anamnese erhoben und ein Prick-Test zur Allergiediagnostik durchgeführt. Darüber hinaus wurde die Lungenfunktion mit Impulsoszillometrie und elektronischer Spirometrie vor, während und nach Provokation mit Methacholin (MCT) erfasst. Zusätzlich wurden vor und nach Abschluss des Provokationstests sowie nach Bronchospasmodolyse transkutan die Herzfrequenz und die O₂-Sättigung bestimmt und die eNO-Konzentration der Ausatemluft gemessen.

3.2 Untersuchungsmethoden

Die Lungenfunktion wurde sowohl im Ruhezustand als auch während der Provokation sequentiell mit Impulsozillometrie und elektronischer Spirometrie erfasst, da nur so wirklich identische Bedingungen für beide Methoden zu gewährleisten sind. Da aber die Spirometrie das am häufigsten angewendete Verfahren ist und als "Goldstandard" gilt, wird diese im Methodenteil auch zuerst beschrieben.

3.2.1 Fragebogen

In Ergänzung zum ausführlichen ärztlichen Gespräch wurde ein selbst erarbeiteter Fragebogen (siehe Anhang) genutzt. Dieser Fragebogen umfasste neben dem Kopfteil (Name, Vorname, Geburtsdatum, Patientennummer, Geschlecht, Beruf der Eltern) 22 Fragen zu den Themenkomplexen Symptomatik (Lokalisation, Auslöser, tageszeitliche Zusammenhänge), Wohn-/und Schlafsituation, Tierkontakt, Therapie, Familienanamnese und Rauchverhalten. Bei 13 Fragen waren Mehrfachantworten möglich. Wurde durch die Patienten ein Kreuz gesetzt, war die Antwort mit JA gleichzusetzen. Beschwerden bei Reizung durch körperlicher Belastung, Staub, Nebel, Feuchtigkeit, Kälte, Treibgasen aus Spraydosen, Lachen, Toben, und/oder schnellem Temperaturwechsel wurden als BHR-typische Beschwerden zusammengefaßt.

3.2.2 Prick-Test

Zunächst erfolgte eine Befragung des Patienten zum Allgemeinbefinden und zur aktuellen Medikamenteneinnahme. Bei akuten Infektionen der oberen Luftwege oder akuten allergischen Reaktionen an anderen Manifestationsorganen sowie bei Einnahme von Medikamenten, welche die kutane Reaktivität senkten (z.B. Antihistaminika, Corticosteroide und Leukotrienantagonisten in den letzten 3 Tagen vor Testung) wurde kein Prick-Test durchgeführt. Lagen keine Kontraindikationen vor, wurde der Prick-Test in üblicher Weise an der Innenseite des Unterarmes in vorgegebener Reihenfolge laut Testbogen FB K2-01 „Allergietestbogen Standard“ angelegt (siehe Anhang). Zur Anwendung kamen Testsubstanzen der Firma HAL Allergie GmbH (Düsseldorf, Deutschland). Nach Auftragen von je 1 Tropfen Allergenextrakt im Abstand von mindestens 2 cm und Einstich durch eine Einmal-Prick-Lanzette erfolgte nach 15 Minuten die Dokumentation der Testergebnisse im oben genannten Protokoll. Eine Reaktion wird als po-

sitiv gewertet, wenn der mittlere Quaddeldurchmesser mindestens 3 mm erreicht hat [52, 21].

3.2.3 Messung der Stickstoffmonoxidkonzentration in der Ausatemluft

Die eNO-Messung erfolgte mit einem elektrochemischen Sensor, der in dem als Niox MINO bezeichneten Gerät (Abb. 8; Aerocrine, Solna, Schweden) integriert ist.

Die an der Arbeits- und Referenzelektrode des Sensors ablaufenden Reaktionen (Oxidation von NO zu NO_3^- und Reduktion von O_2 zu H_2O) führen zu einem Stromfluß, dessen Höhe proportional der NO-Konzentration in der Ausatemluft ist.



Abb. 8: Niox MINO zur quantitativen Messung von eNO

Mundstück einschließlich Filter sind Einmalartikel. Je nach Alter des Patienten wurde der 6 Sekunden- oder 10 Sekunden-Modus ausgewählt. Es erfolgte eine tiefe Expiration des Patienten. Danach nahm der Patient das Einweg-Mundstück des Filters in den Mund und atmete tief bis zur totalen Lungkapazität ein. Die nachfolgende langsame und gleichmäßige Ausatmung (Fluss von 50 ml/s) wurde durch eine optische Animation und ein die Aufmerksamkeit steigerndes Tonsignal unterstützt. Unabhängig vom gewählten Modus wurden vom Gerät nur die während der letzten 3 von 6 bzw. 10 Sekunden ausgeatmete Luft für die NO-Bestimmung berücksichtigt. Bei einer Flussrate von 50 ml/s werden also nur die letzten 150 ml, die direkt aus der Lunge stammen, verwendet und über eine spezielle Pumpen-Schlauch-Konstruktion zum Sensor transportiert.

Die amperometrischen Daten werden von dem in das Gerät integrierten Algorithmus in die NO-Konzentration umgerechnet, als ppb-Wert ausgegeben und von der Funktionschwester manuell auf das Protokoll übertragen. Die Messungen erfolgten vor und nach Provokation mit Methacholin sowie nach der Bronchospasmolyse. Die Interpretation erfolgte wie in Tabelle 1 dargestellt [52].

3.2.4 Transkutane Pulsoxymetrie

Die transkutane Messung der Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz erfolgte mit einem NPB-40-Pulsoxymeter (Nellcor Puritan Bennett Inc., Pleasanton, USA) am Zeigefinger des Patienten. Beide Werte wurden vor und nach Provokation mit Methacholin sowie nach Bronchospasmolyse gemessen und dokumentiert [52].

3.2.5 Elektronische Spirometrie

Die spirometrischen Messungen wurden am Masterscreen IOS der Firma CareFusion (Höchberg, Deutschland) durchgeführt. Der Patient umschloss mit den Lippen das Mundstück, die Nase war durch eine Klemme verschlossen. Aus der Ruheatmung heraus wurde der Patient zu einer kräftigen Expiration animiert, um das Volumen der ausgeatmeten Luft zu erfassen. Am Ende der Ausatmung erfolgte eine tiefe und kräftige Inspiration, gefolgt von einer schwingvollen maximal langen Expiration. Nach einem kompletten Atemmanöver wurde die Messung beendet und dokumentiert (Abb. 9).

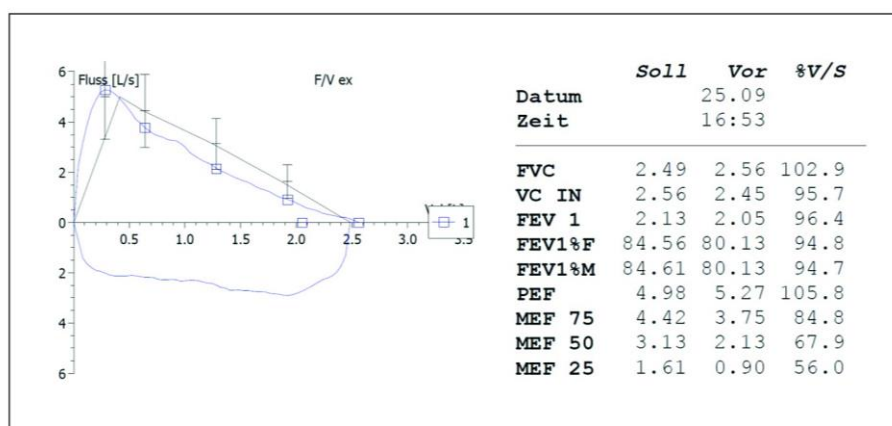


Abb. 9: Exemplarische Darstellung eines spirometrischen Befundes

Die Sollwertkurve (durchgezogene Linie) und Befunde (□) eines Patienten sind angegeben.

Eine 2. Messung und ggf. auch eine 3. Messung wurde in gleicher Art und Weise durchgeführt und dokumentiert [52]. Wenn bei mindestens zwei Versuchen der expiratorische Teil der Fluss-Volumen-Kurve um nicht mehr als 5% voneinander abwich, konnte von einer maximalen Mitarbeit des Patienten ausgegangen werden [59].

3.2.6 Impulsoszillometrie

Die impulsoszillometrischen Messungen erfolgten ebenfalls am Masterscreen IOS der Firma CareFusion (Höchberg, Deutschland). Die Untersuchung wurde entsprechend der geltenden Richtlinien [26] sowie des QM-Handbuchs der Praxis durchgeführt [52].

Nach einer kurzen Eingewöhnungszeit wurde der Untersuchungsablauf kindgerecht von geschultem Fachpersonal erklärt. Während der Untersuchung wurden die Patienten angehalten, aufrecht zu sitzen und den Kopf gerade zu halten. Die Nase wurde mit einer Nasenklemme verschlossen und die Hände wurden an die Wangen gelegt (Abb. 10).



Abb. 10: Prüfung der Lungenfunktion mit Hilfe der Impulsoszillometrie bei einer dreijährigen Patientin

Darstellung der Nasenklemme und der korrekten Positionierung der Hände.

Um Artefakte zu vermeiden, mussten die Kinder auf das Mundstück beißen, dieses dann fest mit den Lippen umschließen und die Zunge darunter schieben. Anschließend wurde die Ruheatmung für insgesamt 30 sec aufgezeichnet. Hierbei wurden die Gesamtimpedanz Z , die Resistance $R_{5\text{Hz}}$, die Reactance $X_{5\text{Hz}}$ sowie die Resonanzfrequenz F_{res} gemessen und die Reactancefläche AX (Abb. 11) berechnet [52].

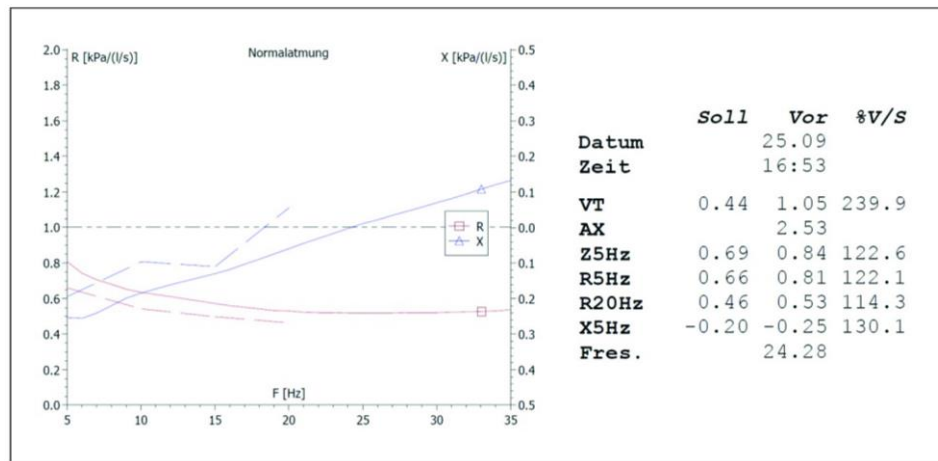


Abb. 11: **Exemplarische Darstellung eines impulsoszillometrischen Befundes**
Aus den Frequenzspektren (links) werden die in der Tabelle (rechts) dargestellten Parameter abgeleitet.

3.2.7 Inhalativer Methacholinprovokationstest

Die Methacholinlösung wurde durch eine Apotheke als Fertiglösung (16 mg/ml) hergestellt und portioniert (à 1 ml). Der inhalative Methacholinprovokationstest wurde über das APS-Modul (Aerosol-Provokations-System-Modul) am Masterscreen IOS der Firma CareFusion (Höchberg, Deutschland) als Einkonzentrationsverfahren durchgeführt. Über einen Vernebler wurde der Atemluft eine definierte Menge der Methacholinlösung zugesetzt und vom Patienten inhaliert (Tab. 2). Der Patient bekam eine Nasenklemme und umschloss das Mundstück fest mit den Lippen (Abb. 12).

Tab. 2: Die einzelnen und kumulierten Methacholin-Dosen des Provokationstests auf Basis einer 1,6%-igen Methacholinlösung unter Verwendung des APS-Moduls [78]

| Stufe | Methacholindosis [mg] | |
|-------|-----------------------|-----------|
| | pro Stufe | Kumuliert |
| 1 | 0,01 | 0,01 |
| 2 | 0,1 | 0,11 |
| 3 | 0,4 | 0,51 |
| 4 | 0,8 | 1,31 |
| 5 | 1,6 | 2,91 |



Abb. 12: Inhalation von Methacholin über das im Vordergrund sichtbare APS-Modul

Nach jeder Vernebelung wurde eine Einwirkzeit von 2 Minuten abgewartet, bevor die impulsoszillometrischen und spirometrischen Untersuchungen wie oben beschrieben erfolgten. Die Untersuchung wurde bei klinischen Auffälligkeiten wie Husten, Brustenge, Atembeschwerden und/oder einem FEV₁-Abfall $\geq 20\%$ abgebrochen und die auslösende Dosis dokumentiert. Sofern die Untersuchung abgebrochen werden musste und die Berechnung einer Provokationsdosis nicht möglich war, wurden die Patienten als BHR-negativ klassifiziert. Für die statistische Auswertung wurde in diesen Fällen eine Provokationsdosis von 3,5 mg zugewiesen. Nach der letzten Verneblungsstufe bzw. nach vorzeitigem Abbruch inhalierte der Patient 2 Hübe Salbutamol via Dosieraerosol und Spacer. Nach einer Einwirkzeit von 5 Minuten erfolgte eine weitere spirometrische

und impulsoszillometrische Messung. Die Untersuchung wurde beendet, wenn das FEV_1 wieder auf mindestens 90% seines Ausgangswertes angestiegen ist. Gegebenenfalls erfolgte eine erneute Inhalation von Salbutamol.

Auf dem Protokoll des MCT (siehe Anhang) wurden handschriftlich individuelle Beschwerdeangaben der Patienten (Brustenge, Husten, Kratzen im Hals) während des MCT vermerkt. Die Klassifikation der Befunde als BHR-positiv und BHR-negativ erfolgten gemäß der ATS-Leitlinie mit einer kumulative Provokationsdosen $PD_{20} \leq 1$ mg Methacholin als obere Grenze für eine BHR [8, 42]. Die weitergehende Klassifikation der BHR-positiven Patienten erfolgte wie in Tabelle 3 dargestellt [8, 42].

Tab. 3: Klassifikation der BHR

| Schweregrad | PD₂₀ (mg Methacholin) |
|--------------------|---|
| leicht | 0,6 – 1,0 |
| mittel | 0,3 – 0,6 |
| schwer | 0,01 – 0,3 |

3.3 Statistische Analyse

Die Erfassung der Daten erfolgte mit Excel 2010 (Microsoft), die statistische Auswertung mit SPSS Version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) und die graphische Darstellung der Ergebnisse mit SigmaPlot V. 10.0 (Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland). Die Normalverteilung der Daten wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft. Normalverteilte Werte wurden als Mittelwert \pm SD angegeben, Gruppenvergleiche erfolgten mit dem t-Test. Nicht-normalverteilte Daten sind durch die Angabe von Median und Range charakterisiert und in diesen Fällen wurden nicht-parametrische Testverfahren wie der Mann-Whitney-U-Test für Gruppenvergleiche herangezogen. Zum Vergleich qualitativer Merkmale wurde der Chi-Quadrat-Test bzw. der exakte Test nach Fisher genutzt. In allen Fällen wurde eine zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% ($p < 0,05$) als signifikant festgelegt [53–55].

4 Ergebnisse

4.1 Anthropometrische und klinische Charakteristika der Patienten

Im Zeitraum zwischen 17. Dezember 2010 und 4. Mai 2011 willigten 521 Patienten im Alter von 5-17 Jahren in die Studienteilnahme ein. Der Studienablauf ist in Abb. 13 schematisch dargestellt.

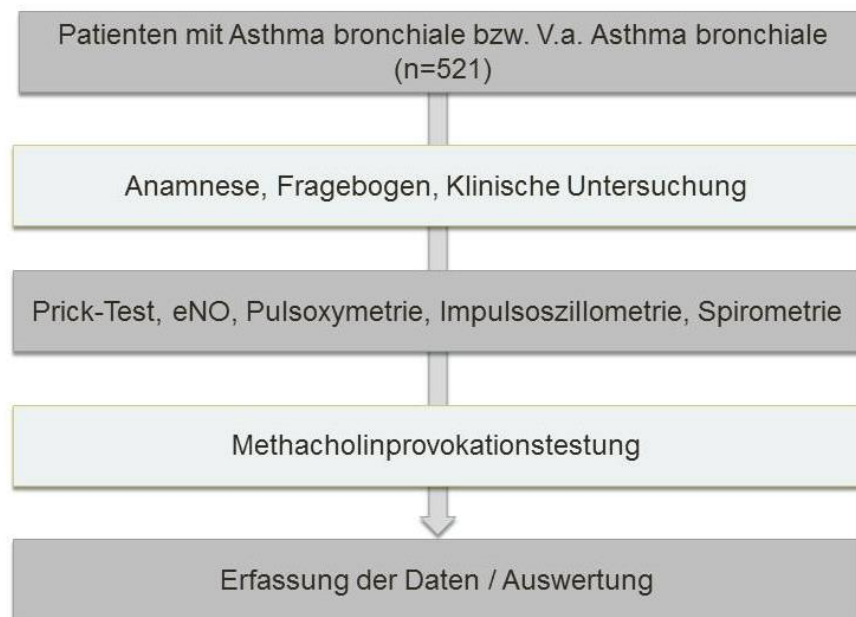


Abb. 13: Schematische Darstellung des Studienablaufs

In die Auswertung gingen die vollständigen Datensätze von 494 Patienten ein.

Von initial 521 eingeschlossenen Patienten mussten die Daten von 27 Patienten retrospektiv ausgeschlossen werden, da der Anamnesefragebogen nicht oder nur unvollständig ausgefüllt wurde. Die anthropometrischen und klinischen Daten sowie die Medikation zum Zeitpunkt der Studie sind in Tab. 4 wiedergegeben. Alle Patienten waren am Untersuchungstag gesund und hatten die entsprechende Karenz von 3 Tagen für Medikamente (inhalative Corticosteroide, Salbutamol, Kombinationspräparate (LABA+ICS), Fenistil, Leukotrienrezeptorantagonist) eingehalten. Die spirometrischen und impulsoszillometrischen Untersuchungen konnten bei allen Patienten wie geplant durchgeführt werden. Nach Auswertung des Methacholinprovokationstests erfolgte die leitlinienge-

rechte Klassifikation als BHR-positiv bzw. negativ (Tab. 4).

Tab. 4: Anthropometrische und klinische Charakteristika der Patienten

| | Alle Patienten (296m / 198w) | BHR-positiv (161m / 104w) | BHR-negativ (135m / 94w) |
|----------------------------------|---------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Anthropometrische Daten | | | |
| Alter (Jahre, Mw \pm SD) | 10,3 \pm 3,10 | 9,92 \pm 3,09 [#] | 10,75 \pm 3,07 |
| Körpergewicht (sds, Mw \pm SD) | 0,36 \pm 1,06 | 0,36 \pm 1,03 | 0,36 \pm 1,09 |
| Körperlänge (sds, Mw \pm SD) | 0,15 \pm 1,00 | 0,11 \pm 0,96 | 0,19 \pm 1,04 |
| BMI (sds, Mw \pm SD) | 0,39 \pm 1,04 | 0,41 \pm 1,01 | 0,38 \pm 1,05 |
| Diagnose (n; %) | | | |
| Asthma bronchiale | | 139 (52,5) | 114 (49,8) |
| V. a. Asthma bronchiale | | 126 (47,5) | 115 (50,2) |
| Leitsymptome (n; %) | | | |
| bronchial | | 227 (85,7) | 195 (85,2) |
| nasal | | 144 (54,3) ** | 97 (42,4) |
| Pollenallergie ^s | | 61 (23,0) | 41 (17,9) |
| saisonal (Augen/Nase) | | 169 (63,8) * | 123 (53,7) |
| Beschwerden bei Allergenkontakt | | 112 (42,3) ## | 64 (27,9) |
| BHR-typische Beschwerden | | 174 (65,7) | 138 (60,3) |
| Familienanamnese (n; %) | | | |
| Asthma | | 58 (21,9) | 59 (25,8) |
| Allergien | | 129 (48,7) | 96 (41,9) |
| Heuschnupfen | | 81 (30,6) | 59 (25,8) |
| Rauchen | | 146 (55,1) | 129 (56,3) |
| Therapie (n; %) | | | |
| ICS / Kombinationspräparate | | 131 (49,4) * | 92 (40,2) |
| SABA | | 117 (44,2) | 96 (41,9) |
| LABA | | 5 (1,9) | 7 (3,1) |
| Leukotrienrezeptorantagonist | | 5 (1,9) | 1 (0,4) |

^sReaktion auf Blütenpollen während der letzten 4 Wochen vor Studienuntersuchung; Signifikante Unterschiede zwischen BHR-positiven und BHR-negativen Patienten und zwischen der Häufigkeit klinischer Charakteristika in den beiden Gruppen sind durch hochgestellte Symbole gekennzeichnet. (*p<0,05; **p<0,01; [#]p<0,005; ^{##}p<0,001). Die Prozentangaben beziehen sich auf die Zahl der BHR-positiven bzw. -negativen Patienten.

BHR-positive Patienten waren signifikant jünger als BHR-negative Patienten.

Der Fragebogen wurde hauptsächlich durch die Mütter (59,9%) und lediglich in 44 Fällen (8,9%) durch die Väter der Probanden ausgefüllt. In 94 Fällen (19%) war die Hilfe durch ein oder beide Elternteile erforderlich. 44 Patienten mit einem Alter von im Median 14 Jahren (7-17 Jahre) füllten den Fragebogen selbständig aus. Bei 16 Patienten (3,2%) wurde der Fragebogen durch einen anderen Begleiter ausgefüllt.

Die Verteilung der Patienten in Relation zum Wohnumfeld (Stadt, Land, Bauernhof) ist in Abb. 14 dargestellt und es zeigte sich, dass eine BHR tendenziell häufiger unter Stadt- als unter Dorfbewohnern (158 von 265 vs. 112 von 229; $p=0,05$) anzutreffen ist.

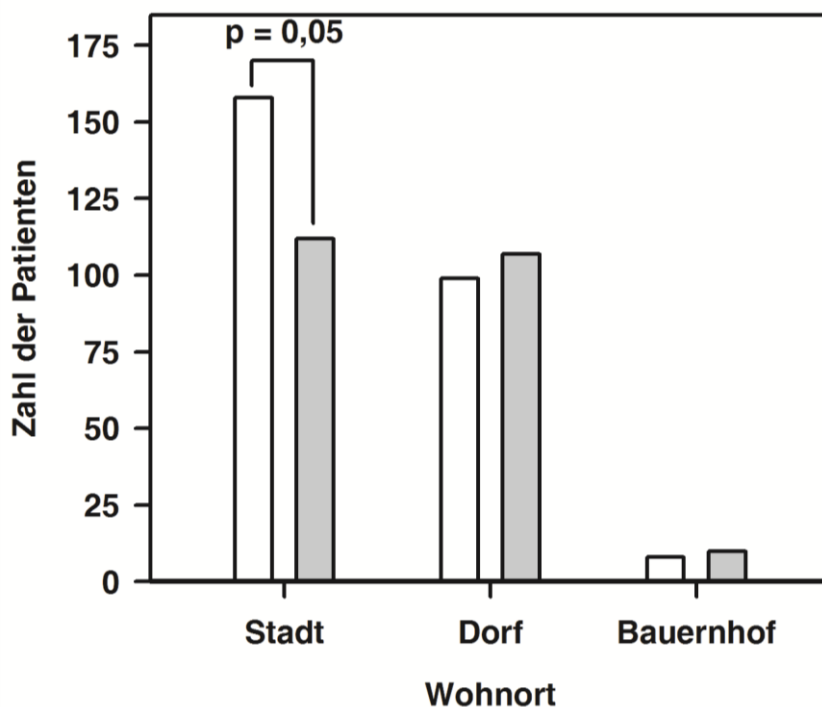


Abb. 14: Anzahl der BHR-positiven (□) und BHR-negativen (■) Patienten in Relation zum Wohnumfeld

Die Häufigkeit von Faktoren, die für eine allergische/asthmatische Erkrankung prädisponieren, unterschied sich zwischen BHR-positiven und BHR-negativen Patienten nicht (Tab. 4).

Alle Patienten führten unter kindgerechter Anleitung von geschultem Fachpersonal die Spirometrie, die Impulsozillometrie und anschließend den Methacholinprovokationstest

durch und tolerierten dies gut. Die perkutane Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz vor, während und nach dem MCT bzw. der Bronchospasmolyse blieben im Untersuchungsverlauf weitestgehend konstant (Tab. 5).

Tab. 5: Perkutane Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz während des MCT

| | vor MCT | nach MCT | nach Bronchospasmolyse |
|-------------------------------|--------------|--------------|------------------------|
| O ₂ -Sättigung [%] | 98,31 ± 0,97 | 97,19 ± 1,92 | 97,93 ± 0,96 |
| Herzfrequenz [bpm] | 84,05 ± 13,1 | 86,03 ± 13,8 | 84,61 ± 12,9 |

Die differenzierte Betrachtung der spirometrischen Befunde in der Gruppe der als BHR-negativ klassifizierten Patienten (n=229) zeigte, dass überhaupt nur in 49 Fällen eine PD₂₀ berechnet werden konnte, während dieses bei den übrigen 180 Patienten gar nicht möglich war. Von diesen Patienten schafften 163 Patienten alle 5 Provokationsstufen ohne FEV₁-Abfall um 20%, so dass keine kumulative Dosis berechnet werden konnte und diese Patienten als sicher negativ klassifiziert wurden. Bei 16 Patienten erfolgte ein Abbruch nach Provokationsstufe 4 bei einer kumulativen Dosis von 1,31 mg Methacholin (6 Asthmatiker und 10 Patienten mit Verdacht auf Asthma) ohne dokumentierte Angabe subjektiver Symptome und ohne einen FEV₁-Abfall um mindestens 20%. Diese Patienten wurden ebenfalls als negativ gewertet.

Bei einem Patienten (16 Jahre mit diagnostiziertem Asthma) musste bei subjektiver Brustenge nach Provokationsstufe 3 abgebrochen werden. Eine Reduktion des FEV₁ um 20% wurde nicht erreicht, so dass dieser Patient nach ATS-Kriterien als BHR-negativ einzustufen war. Für diesen Patienten ergab sich im Rahmen der Impulsoszillometrie eine PD₊₄₀ R5Hz von 0,333 mg und eine PD₊₃₅ Fres von 0,171 mg Methacholin.

Alle BHR-positiven Patienten (n=265) schafften die Provokationsstufe 1. Bei 2 Patienten (10 Jahre, männlich mit Asthma bronchiale und 12 Jahre, weiblich mit V.a. Asthma bronchiale) wurde jedoch während dieser Stufe bereits ein 20%iger Abfall des FEV₁ provoziert. Mit den Provokationsstufen 2, 3 und vier fiel das FEV₁ bei 82 Patienten (Asthma bronchiale n=38 und V.a. Asthma bronchiale n=44), 128 Patienten (Asthma bronchiale n=68 und V.a. Asthma bronchiale n=60) bzw. 53 Patienten (Asthma bronchiale n=32 und V.a. Asthma bronchiale n=21) um mindestens 20%.

Bei 36 Patienten lag eine leichtgradige BHR (Asthma bronchiale n=26 und V.a. Asthma bronchiale n=10), bei 53 Patienten eine mittelgradige BHR (Asthma bronchiale n=25 und V.a. Asthma bronchiale n=28) und bei 176 Patienten eine hochgradige BHR (Asthma bronchiale und V.a. Asthma bronchiale je n=88) vor.

Von den Patienten mit leicht- und mittelgradiger BHR hatten 24 bzw. 25 eine Dauertherapie mit einem ICS. Bei 82 Patienten mit hochgradiger BHR (Asthma bronchiale n=74 und V.a. Asthma bronchiale n=8) bestand eine Therapie mit einem ICS. Bei 94 Patienten mit hochgradiger BHR (Asthma bronchiale n=14 und V.a. Asthma bronchiale n=80) bestand keine Therapie mit einem ICS (Abb. 15).

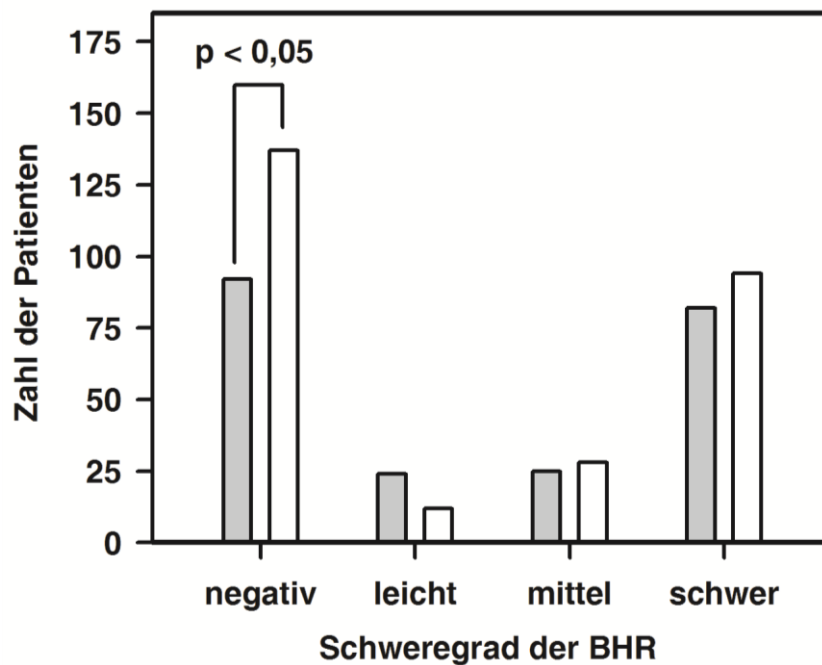


Abb. 15: Zahl der Patienten mit (■) und ohne (□) ICS-Therapie in Relation zum Schweregrad der BHR

In der Gruppe der BHR-negativen Patienten waren 137 Patienten (V.a. Asthma n=108 und Asthma n=29) zum Einschlusszeitpunkt ohne Therapie mit einem ICS und 111 (81%) dieser Patienten gaben ihre Hauptbeschwerden im Bereich der Atemwege/Bronchien an. Von den 29 Asthmatikern in dieser Gruppe hatten 11 Patienten lediglich eine Bedarfsmedikation (SABA), 18 Patienten hatten gar keine medikamentöse Therapie. Unter den mit einem ICS versorgten Patienten befanden sich sieben mit einem V.a. Asthma bronchiale und 85 Patienten mit klinisch gesichertem Asthma.

4.2 Vergleich der spirometrischen und impulsoszillometrischen Befunde

Im Vergleich von Spirometrie und Impulsoszillometrie fiel auf, dass nur 170 Patienten mit beiden Verfahren als BHR-positiv klassifiziert wurden, während 95 und 93 Patienten entweder nur mit der Spirometrie oder nur mit der Impulsoszillometrie als BHR-positiv klassifiziert wurden (Abb. 16). Der Vergleich dieser beiden Gruppen ($\text{BHR}^{\text{Spiro+}/\text{IOS-}}$ vs. $\text{BHR}^{\text{Spiro-}/\text{IOS+}}$) zeigte weiterhin, dass die nur mit der IOS als BHR-positiv zu klassifizierenden Patienten in der Basisuntersuchung signifikant bessere Lungenfunktionsparameter aufwiesen als die nur mit der Spirometrie diagnostizierten Patienten ($\text{BHR}^{\text{Spiro+}/\text{IOS-}}$ vs. $\text{BHR}^{\text{Spiro-}/\text{IOS+}}$; FEV_1 (B/S %): $105,7 \pm 1,3$ vs. $112,8 \pm 1,4$; R5Hz (B/S%): $113,9 \pm 3,4$ vs. $88,9 \pm 2,7$; Fres $21,8 \pm 0,3$ vs. $14,6 \pm 0,5$; jeweils $p < 0,001$).

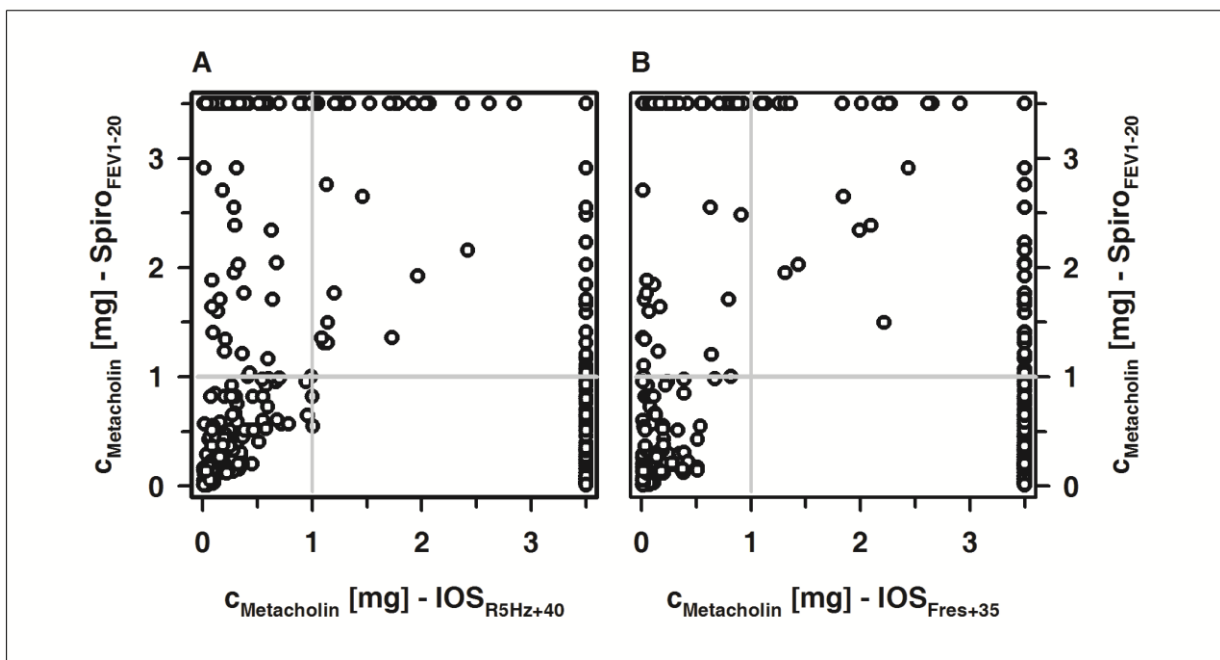


Abb. 16: Darstellung der individuellen Methacholin-Dosen, die in der Spirometrie und Impulsoszillometrie zur Kategorisierung als BHR-positiv bzw. BHR-negativ führten

Sofern die Untersuchungen (Spirometrie, Impulsoszillometrie) aufgrund subjektiver Beschwerden abgebrochen wurden, ohne dass die Zielkriterien ($\text{FEV}_{1-20\%}$ und die kumulative Methacholin-Dosis ≤ 1 mg) erreicht waren und/oder ohne dass die Berechnung einer kumulativen Methacholin-Dosis möglich war, wurde für die graphische Darstel-

lung eine kumulative Methacholin-Dosis von 3,5 mg zugewiesen (Abb. 16). Innerhalb der Gruppe der BHR-positiven Patienten korrelieren die Befunde von Spirometrie und Impulsoszillometrie sehr gut (Abb. 17).

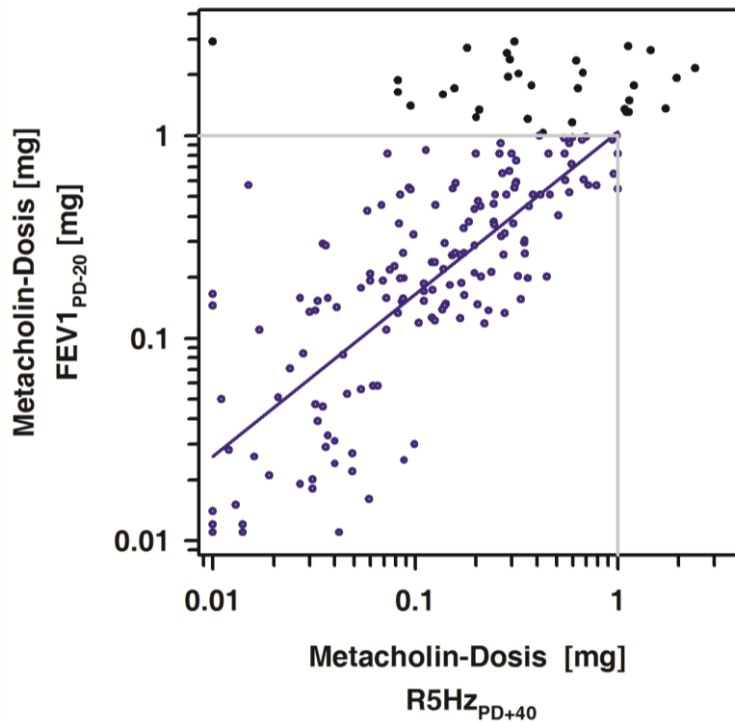


Abb. 17: Korrelation von Spirometrie und Impulsoszillometrie in der Gruppe der BHR-positiven Patienten (BHR^{+/+})

Die Ergebnisse der beiden Methoden sind signifikant assoziiert ($r = 0,77$ und $p < 0,001$).

Der Vergleich der Provokationsdosen, bei der die Zielkriterien für die Spirometrie (Abnahme von FEV_1 um mind. 20%) bzw. Impulsoszillometrie (Zunahme von F_{res} um mind. 35% bzw. Zunahme von $R5Hz$ um mind. 40%) erreicht wurden, ist in Abb. 18 dargestellt. Es zeigte sich, dass in der Gruppe der als BHR^{+/+} klassifizierten Patienten Atemwegswiderstand ($R5Hz$) und Resonanzfrequenz (F_{res}) im Vergleich zum FEV_1 bereits bei deutlich geringeren Mengen Methacholin die Grenzwerte überschreiten ($R5Hz$ vs. F_{res} vs. FEV_1 : $0,2 \pm 0,02$ mg vs. $0,15 \pm 0,01$ mg vs. $0,31 \pm 0,02$ mg; jeweils $p < 0,001$).

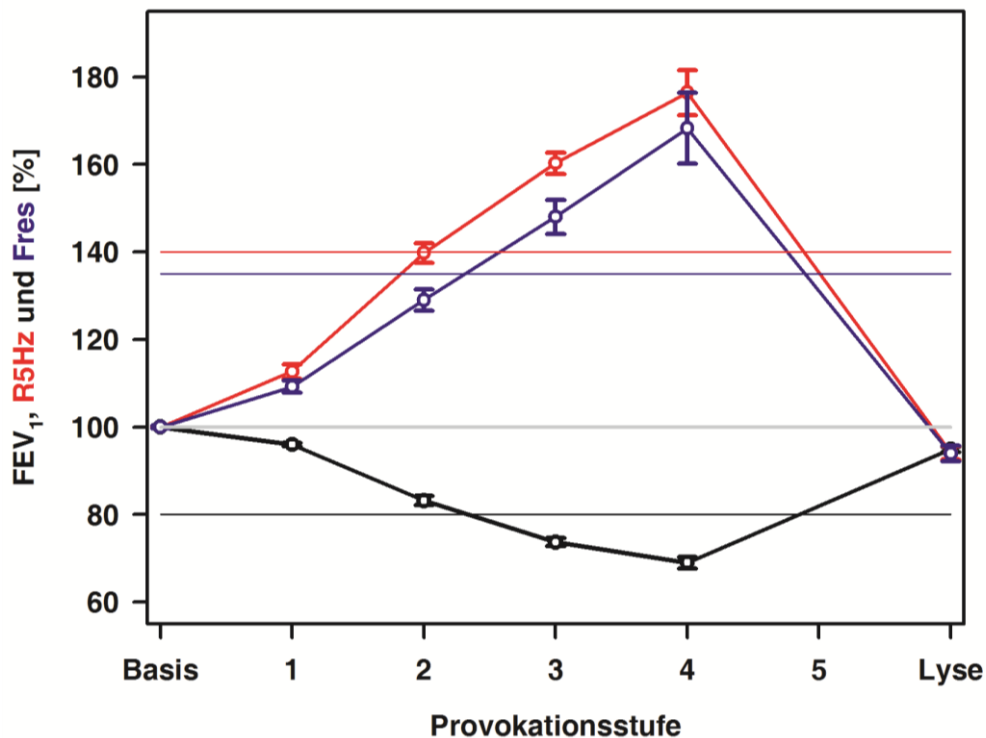


Abb. 18: Die relativen Veränderungen (Mittelwert \pm SEM) von FEV₁ (schwarz), R5Hz (rot) und Fres (blau) bei BHR-positiven Patienten in Relation zur Provokationsstufe und nach Lyse.

4.3 Ergebnisse des Prick-Tests und der eNO Messung in Relation zur BHR

Detaillierte Ergebnisse des Prick-Tests sind in Tabelle 6 dargestellt. Von besonderer Relevanz sind Gräser, Dermatophagoides farinae und pteronyssinus, Schimmelpilze und Tierepithelien. Allerdings wurde letzteres nur getestet, wenn es anamnestische Hinweise auf intensiven und kontinuierlichen Kontakt mit Tieren gab. Hier zeigte sich bei 88 von 394 Patienten tatsächlich eine Reaktion.

Alle Patienten tolerierten problemlos die Messungen des eNO und die Konzentrationen unterschieden sich signifikant zwischen BHR-positiven und BHR-negativen Patienten ($20,54 \pm 18,35$ ppb vs. $14,65 \pm 13,48$ ppb; $p < 0,001$). Bei 81,7% der BHR-negativen Patienten war auch eNO negativ. Umgekehrt zeigte sich, dass in der Gruppe der eNO-positiven Patienten ($n=145$) überproportional häufig BHR-positve Patienten zu finden sind (71% vs. 29%; $p < 0,0001$).

Tab. 6: Zusammenfassung der Befunde im Prick-Test

| | BHR ⁺ (n=265) | BHR ⁻ (n=229) | p-Wert |
|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------|
| Positive Befunde im Prick Test (n; %) | | | |
| min, 1 positives Ergebnis | 201 (75,8) | 136 (59,4) | 0,0001 |
| Reaktion auf | | | |
| Dermatophagoides | 125 (47,2) | 64 (27,9) | 0,0001 |
| Schimmelpilze | 61 (23,0) | 21 (9,2) | 0,0001 |
| Gräser | 139 (52,5) | 91 (39,7) | 0,005 |
| Tierepithelien | 57 (26,8) | 31 (17,1) | 0,029 |
| Frühblüher | 102 (38,5) | 74 (32,3) | 0,159 |
| Sommerkräuter | 63 (23,8) | 44 (19,2) | 0,230 |

Die Kombination aus den Befunden im Prick-Test und der eNO-Messung zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung bei BHR-positiven Patienten ist in Abb. 19 wiedergegeben. Die eNO-Konzentration unterscheidet sich unabhängig von der Therapie zwischen Prick-positiven und negativen Patienten signifikant.

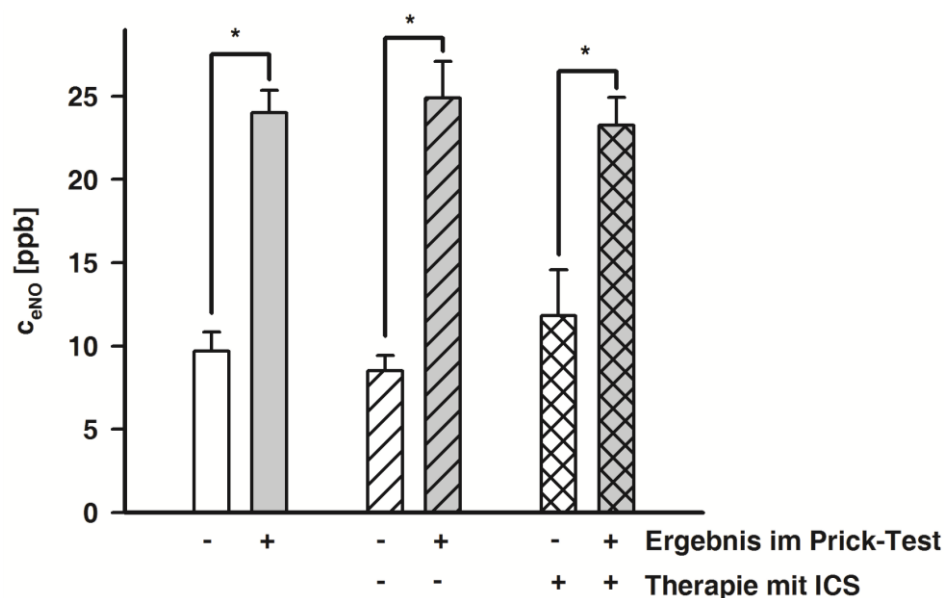


Abb. 19: Die eNO-Konzentration bei Prick-Test-negativen (□) und positiven Patienten (■) in der Basisuntersuchung

Die weitere Klassifikation der Patienten erfolgte anhand der bestehenden ICS-Therapie, die für 3 Tage vor den Studienuntersuchungen ausgesetzt werden mußte. (*, $p < 0,001$).

5 Diskussion

In diese prospektive Querschnittsstudie wurden Kinder und Jugendliche mit einer Indikation zum Methacholinprovokationstest eingeschlossen. Die Lungenfunktion wurde mit Impulsoszillometrie und Spirometrie gemessen. Es zeigte sich, dass bei knapp 54% der Patienten eine BHR vorlag. Patienten dieser Gruppe waren signifikant jünger, hatten signifikant häufiger einen oder mehrere positive Befunde im Prick-Test, zu allen Untersuchungszeitpunkten signifikant höhere eNO-Werte und klagten deutlich häufiger über nasale und/oder saisonale Beschwerden als die BHR-negativen Patienten. Das deutet darauf hin, dass Patienten mit typischen Symptomen und/oder passender Anamnese mit der Fragestellung "V.a. Asthma" schnell überwiesen und frühzeitig diagnostiziert wurden.

In der Tucson Children's Respiratory Study konnte gezeigt werden, dass der Ursprung eines im jungen Erwachsenenalter diagnostizierten Asthma bronchiale in der frühen Kindheit liegt. Als Prädiktoren für ein manifestes Asthma im Alter von 22 Jahren wurden in dieser Studie eine BHR, eine verminderte Lungenfunktion im Alter von 6 Jahren sowie spät einsetzende persistierende Wheezing-Episoden wie auch eine Sensibilisierung gegen Schimmelpilze genannt [89]. Daher ist es ungemein wichtig, bei rezidivierenden obstruktiven Episoden eine entsprechende Differentialdiagnostik zu veranlassen, die Kinder ggf. in spezialisierte Einrichtungen zu überweisen und den Betroffenen so auch eine zufriedenstellende Therapie anzubieten.

Auch wenn in dieser Studie kein statistischer Zusammenhang zwischen passiver Exposition gegenüber Tabakrauch und dem Vorliegen einer BHR gesehen wurde, sollten die Eltern BHR-positiver Kinder auf die schädlichen Auswirkungen einer Tabakrauchexposition hingewiesen werden [1, 92, 96].

5.1 Anamnestische Befunde

5.1.1 Eigen- und Familienanamnese in Relation zur BHR

Die Patienten und deren Eltern füllten zur Anamneseerhebung einen selbstentwickelten Fragebogen aus. Nur ein kleiner Teil der Patienten konnte oder wollte den Fragebogen selbständig bearbeiten. Ein grundsätzliches Problem von Fragebögen ist die Diskrepanz zwischen Selbst- und Fremdeinschätzung. Da eine Selbsteinschätzung bei jungen Patienten meist noch nicht möglich ist, ist die Über- bzw. Unterschätzung der Symptomatik nicht auszuschließen.

Auch typische Symptome für eine BHR wie Husten und/oder Brustenge bei unspezifischen Reizen waren anamnestisch nicht wegweisend. Möglicherweise erinnerten sich die Patienten an derartige Symptome in der Befragungssituation nicht oder unterschätzten diese. In der großen europäischen Versorgungsstudie REALISE (Recognise Asthma and Link to Symptoms and Experiences) konnte gezeigt werden, dass zwischen Selbsteinschätzung und objektiver Beurteilung der Asthma-Kontrolle (Asthma-Kontroll-Test, GINA) erhebliche Unterschiede bestanden [71]. Bei einer bronchialen Hyperreagibilität können typische Asthmasymptome fehlen. Unspezifische Symptome wie z.B. Husten bei Kältereizen sind passager, werden eher toleriert und nicht als einschränkend empfunden. Wenn also asthmatypische Symptome derartig falsch von Patienten eingeschätzt werden, ist die tiefgründige Anamnese (auch wiederholt) zwar unverzichtbar auf dem Weg zur Diagnose, jedoch können anamnestische Angaben allenfalls ein kleiner Baustein im Diagnostikpuzzle sein. Die Lungenfunktionstestung ist zur Objektivierung unverzichtbar, da erstens durch interindividuell unterschiedliche Wahrnehmung der Atemnot oft keine gute Übereinstimmung zwischen Beschwerdegrad und Atemwegsobstruktion besteht, zweitens auch die körperliche Untersuchung bei symptomatischen Patienten an Grenzen stößt und drittens Obstruktionsmerkmale (z. B. Giemen) häufig nicht nachzuweisen sind [19, 48, 71]. Asthmatische Symptome können sich über die Zeit verändern und werden von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Eine Sicherung der Diagnose "Asthma bronchiale" durch Bestätigung einer BHR ist für die weitere Behandlung und für das Therapiemanagement unerlässlich.

Der Asthma-Prädiktive-Index erfasst bei Kleinkindern Risikofaktoren für die Entstehung eines späteren Asthmas. Hauptkriterien sind dabei ein klinisch gesichertes Asthma bronchiale der Eltern und ein atopisches Ekzem des Patienten im Alter von 2-3 Jahren [20]. Bei den in dieser Studie untersuchten Patienten zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen BHR und der auf das Vorliegen atopischer Erkrankungen wie Asthma bronchiale, Heuschnupfen oder atopisches Ekzem bezogenen Familienanamnese. Allerdings waren unsere Patienten bei Einschluß in die Studie auch schon mindestens 5 Jahre alt.

5.1.2 Allergie und eNO bei BHR-positiven Patienten

Die Majorität der in dieser Studie untersuchten Patienten lebten in städtischer Umgebung und es bestand kein Zusammenhang zwischen dem Wohnort (Stadt, Dorf, Bauernhof) und dem Vorliegen einer BHR.

Umweltfaktoren spielen für das Asthma- und Allergierisiko eine wichtige Rolle. Unsere BHR-positiven Patienten zeigten signifikant häufiger positive Reaktionen im Prick-Test. Die Prävalenz allergischer Erkrankungen nimmt insbesondere in den westlichen Ländern zu und führte zur Entwicklung der "Hygiene-Hypothese" [67]. Bessere Hygiene senkt das Infektionsrisiko und die Exposition des Immunsystems gegenüber mikrobiellen Bestandteilen. Dieses erhöht das Risiko einer inadäquaten Immunantwort auf eigentlich harmlose Umweltfaktoren [96]. Für diese Hypothese sprechen auch die Beobachtungen aus epidemiologischen Studien. So sind z. B. viele Geschwister sowie eine frühe Aufnahme in den Kindergarten oder die Krippe protektiv. Darüberhinaus bietet ein Leben auf einem "klassischen" Bauernhof, d.h. regelmäßiger Kontakt zu verschiedenen Tierspezies, offenbar auch einen gewissen Schutz [20, 67, 96].

Unsere Patienten reagierten in Übereinstimmung mit den in der NVL Asthma genannten Triggerfaktoren bevorzugt auf Gräser, Hausstaubmilben, Schimmelpilze und Tierreptilien [19]. Positive Pricktest-Befunde sind mit rezidivierender bronchialer Obstruktion (2-10 jährige Kinder) assoziiert [21]. Bestehen also eine BHR und eine klinisch gesicherte Allergie, liegt mit großer Wahrscheinlichkeit eine aktive Entzündung in den Atemwegen vor. Dies lässt sich durch die eNO-Messung bestätigen, wobei eNO ein sehr individueller Parameter zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung ist. Es bleibt zu diskutieren, ob die Kombination aus Allergie und Atemwegssymptomatik, BHR und erhöhten eNO-Werten ausreicht, um eine antientzündliche Dauertherapie mit einem ICS zu initiieren. Offen ist, ob dadurch ein Remodeling der Atemwege verzögert oder gar verhindert werden kann. In diesem Zusammenhang ist die Untersuchung von Grainge et al. zu nennen [38]. Diese Arbeitsgruppe hat an Biopтатаen gezeigt, dass das Remodeling durch wiederholte Bronchokonstriktionen unabhängig von (allergischen) Entzündungsreaktionen verursacht wird. Letztere wurden durch Provokationen mit Methacholin oder Hausstaubmilbenallergen ausgelöst. Isotone Kochsalzlösung oder die Gabe von Salbutamol vor Methacholinprovokation dienten als Kontrolle [38]. Daraus ergibt sich, dass bei Patienten mit Asthma, BHR und/oder chronischem Husten wiederholte Bronchokonstriktionen so effektiv als möglich vermieden werden sollten. Dieses erfordert eine gute Therapieadhärenz. Präventive Ansätze in Form von regelmäßigen Patientenschulungen sind effektiv und deshalb unbedingt zu unterstützen [12, 19].

Auch wenn bei der Mehrzahl der BHR-positiven Patienten wie erwartet eine Allergie bestand, so gab es doch eine Gruppe von BHR-positiven Patienten, bei denen keine allergische Komponente identifiziert werden konnte. Jackson et al. konnten nachweisen, dass es einen engen ätiologischen Zusammenhang zwischen viralen Infektionen und der

Entstehung eines Asthma bronchiale gibt [46]. Zu den Infektionen, die besonders stark mit einem hohen Asthmarisiko korrelieren, gehören Infektionen mit Rhinoviren und dem Respiratory Syncytial Virus (RSV) [46]. Es ist noch nicht abschließend geklärt, welche Beziehungen zwischen Allergien und Infektionen bei der Asthmaentstehung bestehen [14, 19, 32, 91].

Die eNO Werte lassen sich präzise bestimmen und korrelieren mit dem Grad der eosinophilen Entzündungsreaktion, wie sie auch beim allergischen Asthma eine Rolle spielt [10, 34, 81, 96]. Auch in unserer Gruppe zeigten sich deutlich höhere Werte von eNO bei gleichzeitig bestehender Allergie. Der diagnostische Wert von eNO-Messungen wird allerdings kontrovers diskutiert. Smith et al. und Dupont et al. zeigten an jungen nichtrauchenden Patienten mit chronischen Atemwegsbeschwerden, dass die diagnostische Aussagekraft der Lungenfunktionsprüfung geringer ist als die Messung des eNO [33, 85]. Holz et al. schlussfolgern, dass insbesondere bei jungen Patienten funktionelle Veränderungen noch nicht stark genug ausgeprägt sind und daher die Lungenfunktionsprüfung nicht empfindlich genug ist [42]. Insgesamt liefert eNO wertvolle diagnostische Hinweise, reicht aber als alleiniger Parameter für die Diagnose nicht aus, da die interindividuellen Schwankungen sehr groß sind. Auch in unserer Studie konnten Patienten alle "konventionellen" Kriterien für ein Asthma bronchiale und/oder eine BHR erfüllen und dabei völlig unauffällige eNO-Werte haben. Bei einer derartigen Konstellation sollte eine probatorische Therapie mit einem ICS hinterfragt werden, da die Erfolgsaussichten gering scheinen. In zahlreichen Studien wurde gezeigt, dass zwischen eNO und BHR kein Zusammenhang besteht. Ursache dafür ist möglicherweise der Fakt, dass eine BHR das Ergebnis komplexer inflammatorischer und nichtinflammatorischer Prozesse ist [43, 68, 82, 90, 97]. Deshalb sollte eNO auch nicht als Ersatz für den MCT betrachtet werden und bei der klinischen Interpretation sollten immer die Einflussfaktoren (Ernährung, Infekte, antientzündliche Therapie usw.) berücksichtigt werden [68]. Andererseits sind individuelle eNO-Werte in aller Regel sehr stabil und daher scheint dieser Parameter für die Verlaufskontrolle und das Monitoring gut geeignet [42], wird aber kontrovers diskutiert und tendenziell eher in Frage gestellt [69, 70, 80, 84]. Die eigene Erfahrung spricht aber für die eNO Messung als Ergänzung zur Lungenfunktionsdiagnostik und zum MCT. Bei dem Großteil der Patienten kann die Therapie so außerordentlich gut gesteuert werden. Ein unnötig langes Inhalieren zu hoher Dosen eines ICS wird vermieden und gleichzeitig kann die mindestens notwendige Dosis des ICS zur Kontrolle der Atemwegsentzündung definiert werden. Insbesondere im früheren Kindesalter, in dem zuverlässige Spirometrien noch nicht möglich sind, ist

die Messung des eNO eine wertvolle Ergänzung zur Differentialdiagnostik, zum Monitoring des Therapieansprechens sowie zur Verlaufskontrolle [19, 70].

Andererseits sehen Crimi et al. und Rosi et al. keine klare Korrelation zwischen dem Ausmaß der eosinophilen Entzündung und der Symptomkontrolle sowie der Variabilität der Atemwegsobstruktion [27, 76]. Ein Therapieansatz, der auf die Minimierung der eosinophilen Entzündungsreaktion ausgerichtet ist, scheint jedoch dem klassischen Therapiealgorithmus auf Grundlage von Lungenfunktion und Symptomen überlegen zu sein [39, 47]. Dass eine erhöhte exhalierte NO-Konzentration gut mit dem Ansprechen der Entzündung auf Cortikosteroide korreliert, wurde bereits in mehreren Studien belegt [17, 22, 66, 83].

5.1.3 Leitsymptome der BHR-positiven Patienten

In unserer Studienkohorte zeigten sich bei BHR-positiven Patienten signifikant häufiger nasale Beschwerden als bei Patienten ohne BHR. Verschiedene Untersuchungen zeigten, dass Erkrankungen der oberen und unteren Atemwege sich gegenseitig beeinflussen, was insbesondere für die Interaktion zwischen allergischer Rhinitis und Asthma bronchiale zutrifft [5, 9, 15, 16]. In einer großen Studie mit 2.500 Patienten wurde gezeigt, dass die allergische Rhinitis und die chronische Rhinosinusitis mit und ohne Polyposis nasi für die Entstehung und Unterhaltung chronischer Atemwegserkrankungen von zentraler Bedeutung sind. Epidemiologische Studien zeigen auch, dass ein Großteil der Patienten mit Asthma bronchiale eine nasale Symptomatik mit Rhinitis hat und dieses wiederum per se ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Asthma bronchiale darstellt [2, 19, 31, 49]. Relevante Unterschiede bezüglich der Hauptbeschwerden im Bereich der Bronchien oder der Augen sowie der Haut waren nicht zu eruieren. Dies kann dafür sprechen, dass der "Etagenwechsel" noch nicht stattgefunden hat bzw. der Patient (noch) keine asthmatypischen Symptome verspürt. Bei der allergischen Rhinitis und dem allergischen Asthma bronchiale ist ein und dieselbe Schleimhaut betroffen [2, 49]. Die Erkrankung beginnt meist an der Nasenschleimhaut und geht im Laufe von Monaten oder Jahren auf die tieferen Atemwege über. Häufig sind die Symptome zunächst eher subtil (z.B. Räuspern, trockener Husten oder erhöhte Infektanfälligkeit). Daher ist es auch nicht verwunderlich, dass z. B. Ciprandi et al. zeigen konnten, dass auch bei Patienten mit allergischer Rhinitis eine BHR im Rahmen eines MCT nachweisbar ist [2, 23, 49]. Asthma bronchiale im Kindesalter wird vielfach nicht als solches

diagnostiziert, sondern als Atemwegsinfektion fehlgedeutet und antibiotisch oder mit Antitussiva und damit falsch bzw. unzureichend behandelt [18].

5.1.4 Ergebnisse des Methacholinprovokationstests in Relation zur ICS-Therapie

Etwa 60% der BHR-negativen Patienten hatten bei Einschluss in die Studie keine Therapie mit einem ICS, jedoch gaben 81% der Patienten in dieser Gruppe ihre Hauptbeschwerden im Bereich der Atemwege/Bronchien an. Ein Asthma bronchiale ist bei diesen Patienten durch den MCT weitestgehend ausgeschlossen, so dass differentialdiagnostisch andere Erkrankungen wie z.B. ein gastroösophagealer Reflux diskutiert werden müssen. Eine passagere BHR bei prolongierter Symptomatik nach akuter respiratorischer Erkrankung könnte die Beschwerden, die zur Überweisung an eine Spezialambulanz führten, ebenfalls verursacht haben. Von 29 BHR-negativen Asthmatikern hatten 11 Patienten lediglich eine Bedarfsmedikation (SABA) und 18 Patienten hatten gar keine medikamentöse Therapie. Möglicherweise wurde bei diesen Patienten auf Grund dauerhafter Beschwerdefreiheit ein Therapieauslassversuch durchgeführt.

92 von 229 BHR-negativen Patienten erhielten eine Therapie mit einem ICS, die lediglich für die Studienteilnahme für drei Tage ausgesetzt worden war. Dieses Ergebnis ist erfreulich und zeigt, dass die Patienten durch ihre antientzündliche Dauertherapie gut eingestellt sind und auch kurze Therapieunterbrechungen scheinbar gut tolerieren. Dagegen spricht allerdings, dass bei diesen Patienten tendenziell höhere eNO-Werte gemessen wurden. Dies könnte als Hinweis auf eine wieder langsam beginnende inflammatorische Reaktion, die einer BHR vorausläuft, gewertet werden. Deshalb spricht diese Befundkonstellation dafür, die aktuelle Therapie nur unter Berücksichtigung der aktuellen Anamnese zu reduzieren und engmaschig (nach 4 Wochen) zu kontrollieren [19].

Eine hochgradige BHR ließ sich bei 94 Patienten ohne ICS-Therapie nachweisen. Bei Patienten mit Verdacht auf Asthma bronchiale wurde die Diagnose bestätigt, eine antiinflammatorische Therapie ist indiziert. Asthmatiker mit hochgradiger BHR ohne Therapie sind möglicherweise zur Wiedervorstellung bei Z.n. Therapiereduktion bzw. bei Z.n. Auslassversuch bestellt worden. Außerdem kann es sich um Patienten handeln, die bereits mit der Diagnose Asthma bronchiale vom Kinderarzt vorgestellt wurden, jedoch bisher nur eine Bedarfsmedikation erhalten haben.

Erschreckend bleibt jedoch der Befund, dass ein Großteil der BHR-positiven Patienten bereits mit einem ICS versorgt war. Hier ist zu diskutieren, ob diese Patienten ggf. unzureichend antientzündlich behandelt worden sind bzw. durch fehlerhaftes Inhalieren keine ausreichenden Wirkstoffkonzentrationen in den Atemwegen ankommen. Damit führt die Diskussion aber unweigerlich auch zu Fragen nach Compliance und Adhärenz. In jeder ärztlichen Vorstellung sollte mit dem Patienten offen und ohne erhobenen Zeigefinger über die Medikamenteneinnahme gesprochen und mögliche Optionen und Motivationen zur altersentsprechenden Therapieführung festgelegt werden. Des Weiteren sollte bei jeder Vorstellung erneut die Technik der Medikamentenapplikation geübt und ggf. verbessert werden.

5.2 Vergleich der Ergebnisse von Impulsoszillometrie und Spirometrie

Eine Standardtechnik zur Messung der Lungenfunktion vor und während des MCT ist die Spirometrie. Bei Asthma bronchiale zeigt das FEV_1 eine große Variabilität [7]. Es ist neben der Patientenmitarbeit auch stark von der Stabilität der peripheren Atemwege abhängig [7, 56]. Eine eindeutige Differenzierung zwischen peripherer und zentraler Obstruktion ist mit dieser Untersuchungstechnik nicht möglich [86, 100]. Die Bestimmung des FEV_1 ist, als stark mitarbeitsabhängiges Manöver, bei Kleinkindern nur selten einsetzbar. Es ist aber auch deshalb kein sinnvoller Parameter für kleinere Kinder, da hier relativ große Atemwege im Verhältnis zum Lungenvolumen vorliegen. Kleine Kinder (< 6 Jahren) leeren ihre Atemwege in kürzerer Zeit und die Expirationszeit liegt häufig unter einer Sekunde [19, 26]. Auch wenn es den Kindern gelingt, länger als eine Sekunde auszuatmen, liegt der FEV_1/VC -Quotient bei gesunden Kindern bis zum sechsten Lebensjahr bei 90 % [19, 26]. Daher können die FEV_1/VC -Quotienten bei Kindern im Vorschulalter auch nicht zur Beurteilung einer Atemwegsobstruktion verwendet werden. Eine visuelle Beurteilung der Fluss-Volumen-Kurve mit möglicher Konkavität des abfallenden Schenkels ist nicht nur zur Beurteilung der Qualität der Untersuchung obligat, sondern dient auch dazu, eine mögliche Flusslimitierung als Zeichen einer Atemwegsobstruktion zu erkennen [19, 26].

Da das Messprinzip bei der IOS weniger vom Atemfluss als vielmehr von den mechanischen Eigenschaften der Lunge abhängt, können Obstruktionen der kleinen Atemwege sensitiv erfasst und Atemwegswiderstände und Lungenreactance unterschieden werden [51]. Diese hohe Sensitivität der komplexen IOS-Parameter birgt grundsätzlich die Ge-

fahr von „falsch positiven“ Werten, kann jedoch für die Frühdiagnostik Vorteile bieten [100]. Aufgrund der hohen Empfindlichkeit und der sehr guten Handhabbarkeit lassen sich bereits beginnende, klinisch noch nicht manifeste Obstruktionen sensitiver als mit der Spirometrie nachweisen [100]. Die Impulsoszillometrie ist für jüngere Kinder oder für Patienten, die nicht in der Lage sind, die Spirometrie adäquat durchzuführen, gut geeignet [62, 74]. Yoon et al. postulieren, dass die Impulsoszillometrie eine BHR detektiert, selbst wenn es im Rahmen der Spirometrie keinen Hinweis dafür gibt [101]. Wir sahen in unserer Gruppe eine Schnittmenge von 170 Patienten, bei denen mit beiden Verfahren eine BHR nachgewiesen wurde. Mit jeder der beiden Methoden konnten knapp 90 Patienten nicht eindeutig diagnostiziert werden. In Folgeuntersuchungen wird jetzt geklärt, was diese Patienten unterscheidet. Insbesondere der Parameter AX (Reactancefläche) als wahrscheinlich sensitivster Parameter der peripheren Atemwege wird für diese Auswertung vermutlich große Bedeutung haben. Möglicherweise wird das Vorliegen einer leichtgradigen BHR durch eine Spirometrie während des MCT unterschätzt, da leichte obstruktive Ventilationsstörungen muskulär kompensiert werden können. Im Gegensatz dazu überschätzt man eventuell den Schweregrad der BHR durch die alleinige Betrachtung impulsoszillometrischer Parameter. Die Diagnose eines Asthma bronchiale ist insbesondere im Hinblick auf präventive Ansätze bei Kleinkindern besonders wichtig. Turner et al zeigten in ihrer Arbeit, dass eine BHR im Säuglingsalter mit einer verminderten Lungenfunktion und einem erhöhtem Asthmarisiko im Schulkindalter assoziiert ist [95].

Die Kombination von spirometrischen und impulsoszillometrischen Messungen unter Berücksichtigung von Anamnese, Vorliegen einer Allergie und der Ergebnisse der eNO-Messung scheint ein guter diagnostischer Ansatz zu sein. Damit könnten auch rein praktische Probleme der Lungenfunktionstestung im Kindesalter überwunden werden. Oft ist die Untersuchungssituation für Patienten von der Angst vor medizinischen Prozeduren geprägt, so dass Gesichtsmasken und Mundstücke sowie Nasenklemmen nicht immer toleriert werden. Außerdem sind einige (Klein-)Kinder zur aktiven Kooperation nicht willens oder noch gar nicht fähig. Deswegen ist die Lungenfunktionsdiagnostik im Alter zwischen 2 und 5 Jahren auch eine besondere Herausforderung in der pädiatrischen Pneumologie.

In dieser Studie und in anderen Studien wurde gezeigt, dass ein 40%-Anstieg des Atemwegswiderstandes bei 5 Hz (R5Hz) sowie ein Anstieg der Resonanzfrequenz (Fres) um 35% im Rahmen von bronchialen Provokationen mit einem Abfall des FEV₁ um 20% korrespondieren und eine signifikante Korrelation zwischen FEV₁ und R5Hz

und Fres bei Provokationen mit Methacholin besteht [64, 77, 79]. Die Impulsozillometrie stellt somit eine wertvolle, wenn auch nicht ganz einfach zu interpretierende und daher oft vernachlässigte Alternative zur Diagnostik dar, sofern eine adäquate Durchführung der Spirometrie noch nicht möglich ist. Altersentsprechende Referenzwerte stehen für Kinder ab 2 Jahren zur Verfügung [77].

Impulsozillometrische Untersuchungen können helfen, den nicht zu vernachlässigenden "bronchodilatativen" Effekt forcierter Inspirationen zu umgehen. Allen et al. konnten zeigen, dass bei Patienten mit milder BHR tiefe Inspirationen einen so großen dilatativen Effekt hatten, dass der Dosis-Effekt von Methacholin überlagert wurde und in 25% der Fälle falsch negative Ergebnisse resultierten [4]. Auch die Untersuchungen von Schulze et al. weisen darauf hin, dass die durch tiefe Inspiration bedingte Dilatation der Atemwege eine milde BHR kaschieren kann. Daher gehen die Autoren davon aus, dass insbesondere bei Kindern tiefe Inspirationen und forcierte Expirationen zu falsch negativen Messergebnissen führen können. Ruheatmungsanalysen wie mit der Impulsozillometrie würden zu einer höheren Anzahl positiv getesteter Patienten führen [79].

In Übereinstimmung mit diesen Überlegungen waren in der mit Spirometrie und IOS als BHR-positiv klassifizierten Subgruppe die für das Erreichen der Zielkriterien notwendigen kumulativen Methacholindosen bei der IOS deutlich niedriger als bei der Spirometrie. Wir führten immer zuerst die IOS und dann die Spirometrie durch und es ist nicht auszuschließen, dass auch bei unseren Patienten während der Spirometrie leichtgradige obstruktive Einschränkungen muskulär kompensiert wurden. Nicht selten konnte für die Parameter R5Hz und/oder Fres eine kumulative Provokationsdosis $PD_{+40/+35}$ berechnet werden, die für ein Vorliegen einer BHR sprach, während die spirometrischen Befunde eine BHR ausgeschlossen haben.

5.3 Stärken und Schwächen der vorliegenden Arbeit

Als besondere Stärke dieser Arbeit ist hervorzuheben, dass ein mit Blick auf Wohnort, Alter und Geschlecht sehr homogenes und mit 521 (494) Probanden auch hinreichend großes Patientenkollektiv von einem kleinen, fachlich kompetenten Team (2 Kinderpneumologen und 2 Fachschwestern) in einer pneumologischen Schwerpunktpraxis unter identischen Bedingungen während des regulären Praxisbetriebs untersucht wurde. Das Praxisteam hat jahrelange Erfahrungen mit der Durchführung und Auswertung von Methacholin-Provokationstests und die Praxis arbeitete mit einem Qualitätsmanagement und entsprechendem Handbuch. Der für diese Studie konzipierte Fragebogen wurde

durch die Patienten und/oder ihre Eltern während der Wartezeit in der Praxis bearbeitet. Damit war es möglich, dass Verständnisprobleme direkt angesprochen und geklärt werden konnten. Diese Bedingungen haben dazu geführt, dass lediglich 27 von 521 Datensätzen von der Auswertung ausgeschlossen werden mußten. Zudem kann eine untersucherabhängige Streuung der Ergebnisse (interobserver variability) vernachlässigt werden. Die Größe der Stichprobe und die Fülle der erhobenen Daten bilden eine solide Basis für die Bearbeitung weiterer Fragestellungen.

Die Probanden wurden in der Zeit von Dezember 2010 bis Mai 2011 untersucht und Patienten mit und ohne allergische Beschwerden waren gleichmäßig über diesen Zeitraum verteilt. Damit war, zumindest partiell, auch die Frage nach dem Zusammenhang zwischen BHR und allergischen Reaktionen zu beantworten, obwohl jeder Patient nur zu einem Zeitpunkt untersucht wurde. Um diese Frage objektiv zu beantworten, wäre eine Folgeuntersuchung im Abstand von ca. 6 Monaten zwar sinnvoll, aber mit den verfügbaren Ressourcen nicht möglich gewesen. Da die Durchführung von Methacholin-Provokationstests ohne klinische Indikation ethisch zumindest fragwürdig ist, wurde auf die Untersuchung gesunder Kontrollen verzichtet.

6 Zusammenfassung

Der Methacholinprovokationstest (MCT) ist eine etablierte Methode, um eine bronchiale Hyperreagibilität (BHR) als Folge einer chronischen Entzündung der Atemwege nachzuweisen. Die NO Konzentration in der exhaliierten Atemluft (eNO Messungen) gibt Hinweise auf den Grad der eosinophilen Entzündung. Die Spirometrie ist eine mit-arbeitsabhängige Lungenfunktionsuntersuchung. Im Rahmen eines MCT müssen die erforderlichen Atemmannöver mehrfach adäquat reproduzierbar durchgeführt werden. Insbesondere jüngeren Patienten fällt das sehr schwer. Im Gegensatz dazu wird die Impulsoszillometrie in Ruheatmung durchgeführt und erfordert keine forcierten Atemmannöver. Daher ist die Impulsoszillometrie auch für junge Patienten sehr gut geeignet.

In diese Studie wurden pädiatrische Patienten mit der Verdachts- oder bestätigten Diagnose Asthma bronchiale eingeschlossen. Die impulsoszillometrischen und spirometrischen Messungen wurden am Masterscreen IOS (Carefusion; Höchberg, Deutschland), der Methacholinprovokationstest über das APS-Modul am Masterscreen IOS und die eNO-Messung mit dem Niox Mino (Aerocrine; Solna, Schweden) durchgeführt. Ziel des MCT war die Bestimmung der kumulativen Dosis, die einen Abfall des FEV₁ um 20% provozierte (PD₂₀). Wird dieser Abfall des FEV₁ mit Methacholindosen von 1 mg oder mehr erreicht, kann eine BHR ausgeschlossen werden. Reagieren die Patienten bei geringeren Methacholindosen, ist eine BHR bewiesen. Bei der Impulsoszillometrie be-weisen ein Anstieg des Atemwegswiderstands bei 5 Hz um 40% und/oder ein Anstieg der Resonanzfrequenz um 35% bei Methacholindosen von weniger als 1 mg das Vorliegen einer BHR. Parallel zu spirometrischen und impulsoszillometrischen Messungen wurde auch die Konzentration des exhaliierten NO (eNO) während der Provokation mit steigenden Mengen Methacholin bestimmt. Eine NO Konzentration von mehr als 20 ppb wurden als Beleg für eine eosinophile Entzündung gewertet. Zusätzlich wurden anamnestische Daten (Fragebogen) sowie die Ergebnisse des Prick-Tests erfasst.

495 Patienten im Alter zwischen fünf und 17 Jahren ($10,3 \pm 3,1$ Jahre) wurden untersucht. Die Untersuchungsmanöver wurden von den Patienten gut toleriert. Patienten mit einer durch Spirometrie nachgewiesenen BHR (n=265) waren zum Untersuchungszeitpunkt signifikant jünger ($9,9 \pm 3,1$ Jahre) als Patienten ohne BHR (n=229; $10,8 \pm 3,1$ Jahre; $p < 0,005$). Zudem exhaliierten BHR-positive Patienten signifikant höhere Mengen NO als BHR-negative Patienten ($20,54 \pm 18,35$ ppb vs. $14,65 \pm 13,48$ ppb; $p < 0,001$) und zeigten signifikant häufiger positive Reaktionen im Prick-Test. Für den Pricktest erwiesen sich Reaktionen auf Gräser, *Dermatophagoides farinae* und *pteronyssinus*,

Schimmelpilze und Tierepithelien als besonders relevant. Mit Impulsoszillometrie und Spirometrie wurden 170 Patienten eindeutig als BHR-positiv und 136 Patienten als eindeutig BHR-negativ klassifiziert. Bei den übrigen Patienten wurden entweder nur mit der Spirometrie (n=95) oder nur mit der IOS (n=93) eine BHR diagnostiziert. Die beiden letztgenannten Gruppen unterschieden sich hinsichtlich Anamnese und der Ergebnisse von Prick-Tests sowie eNO Messungen nicht und wiesen normwertige Befunde in der spirometrischen und impulsoszillometrischen Basisuntersuchung auf. Allerdings fiel auf, dass die nur mit der IOS als BHR-positiv klassifizierten Patienten signifikant bessere Lungenfunktionsparameter in der Basisuntersuchung aufwiesen, als die nur mit Spirometrie diagnostizierten Patienten ($BHR^{Spiro+/IOS-}$ vs. $BHR^{Spiro-/IOS+}$; FEV_1 (B/S %): $105,7 \pm 1,3$ vs. $112,8 \pm 1,4$; R5Hz (B/S %): $113,9 \pm 3,4$ vs. $88,9 \pm 2,7$; Fres $21,8 \pm 0,3$ vs. $14,6 \pm 0,5$; jeweils $p < 0,001$).

Innerhalb der Gruppe der mit beiden Methoden als BHR-positiv klassifizierten Patienten zeigte sich, dass für die Überschreitung der impulsoszillometrischen Grenzwerte deutlich geringere Mengen Methacholin benötigt wurden als für die Überschreitung der spirometrischen Grenzwerte (R5Hz vs Fres vs FEV_1 : $0,20 \pm 0,02$ mg vs $0,15 \pm 0,01$ mg vs $0,31 \pm 0,02$ mg; jeweils $p < 0,001$).

Anamnestische Daten, die Messungen von eNO und die Ergebnisse eines Prick-Tests liefern erste Hinweise auf das Vorliegen einer BHR, die sowohl mit spirometrischen als auch mit impulsoszillometrischen Messungen nachgewiesen werden kann. Die IOS spricht bei einer BHR deutlich früher auf die Methacholin-induzierten Reizungen der Atemwege an als die Spirometrie. Daher bietet die IOS die Möglichkeit, eine BHR bei jüngeren Kindern aufzudecken, insbesondere dann, wenn sie noch nicht in der Lage sind, die notwendigen spirometrischen Atemmanöver reproduzierbar auszuführen.

7 Thesen

Gegenstand der Untersuchungen dieser Studie war der Vergleich von Spirometrie und Impulsoszillometrie sowie die Beurteilung anamnestischer und funktioneller Befunde für die Diagnose bzw. den Ausschluß einer bronchialen Hyperreagibilität (BHR) bei Kindern. Der Methacholinprovokationstest (MCT) ist eine etablierte Methode, um eine BHR als Folge einer chronischen Entzündung der Atemwege nachzuweisen. Die NO Konzentration in der exhaliierten Atemluft (eNO Messungen) gibt Hinweise auf den Grad der eosinophilen Entzündung. Die Spirometrie ist eine mitarbeitsabhängige Lungenfunktionsuntersuchung. Im Rahmen eines MCT müssen die erforderlichen Atemmannöver mehrfach adäquat reproduzierbar durchgeführt werden. Insbesondere jüngeren Patienten fällt das sehr schwer. Im Gegensatz dazu wird die Impulsoszillometrie in Ruheatmung durchgeführt und erfordert keine forcierten Atemmannöver.

1. Der Methacholin-Provokationstest (MCT) ist zum Nachweis einer BHR geeignet und kann sowohl mit der Impulsoszillometrie (IOS) als auch mit der Spirometrie kombiniert werden.
2. Die IOS ist eine empfindliche Methode zur Erfassung Methacholin-induzierter Reaktionen des Bronchialsystems.
3. Im Gegensatz zu BHR-negativen Patienten reagieren Patienten mit einer BHR signifikant häufiger und bevorzugt auf Gräser, Hausstaubmilben, Schimmelpilze und Tierepithelien allergisch.
4. In dieser Studie berichteten BHR-positive Patienten bevorzugt über saisonale nasale Beschwerden bzw. nasale Beschwerden nach Kontakt mit oben genannten Allergenen.
5. Die eNO-Werte lassen sich amperometrisch in der Ausatemluft bestimmen und BHR-positive Patienten exhalieren signifikant größere Mengen NO als BHR-negative Patienten. Dieser Befund ist unabhängig von der Therapie mit einem inhalativen Corticosteroid.

8 **Literaturverzeichnis**

1. GINA. Global strategy for asthma management and prevention
2. Agresta MF, Saranz RJ, Lozano NA, Lozano A. (2014) The Relationship between Rhinitis and Asthma: is that all? (Relacion entre rinitis y asma: inverted question markesta todo dicho?). Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba 71(2):111–121
3. Alexander HL, Paddock R. (1921) Bronchial asthma: Response to pilocarpin and epinephrin. Arch Intern Med 27(2):184–191
4. Allen ND, Davis BE, Hurst TS, Thomas S, Cockcroft DW. (2005) Difference between dosimeter and tidal breathing methacholine challenge: contributions of dose and deep inspiration bronchoprotection. Chest 128(6):4018–4023
5. Antonicelli L, Micucci C, Voltolini S, Senna GE, Di Blasi P, Visonà G, De Marco R, Bonifazi F. (2007) Relationship between ARIA classification and drug treatment in allergic rhinitis and asthma. Allergy 62(9):1064–1070
6. Arnold WP, Mittal CK, Katsuki S, Murad F. (1977) Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3':5'-cyclic monophosphate levels in various tissue preparations. Proc Natl Acad Sci 74(8):3203–3207
7. ATS (1995) Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 152(5 Pt 2):S77-121
8. ATS/ERS (2005) ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. Am J Respir Crit Care Med 171(8):912–930
9. Bachert C, Jorissen M, Bertrand B, Khaltayev N, Bousquet J. (2008) Allergic Rhinitis and its impact on asthma update (ARIA 2008). The Belgian perspective. B-ENT 4(4):253–257
10. Barker M. (2011) Measurement of exhaled nitric oxide in children and adolescents. Der Pneumologe 8(3):168–175
11. Baur X, Barbinova L. (2007) Messung von exhalierem Stickstoffmonoxid. Dtsch Arztebl International 104(12):A-790

12. Becker PN. (1997) Asthmaschulung. Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen. Klinische Praxis und Rehabilitation. Beltz, Weinheim
13. Berdel D, Forster J, Gappa M, Kiosz D, Leupold W, Pfeiffer-Kascha D, Rietschel E, Schuster A, Sitter H, Spindler T, Wahlen W. Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter. S2-Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter (AGAS) und der Gesellschaft für Pädiatrische Rehabilitation http://www.gpau.de/fileadmin/user_upload/GPA/dateien_indiziert/Leitlinien/gem_Leitlinie_Asthma.pdf
14. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, Loland L, Halkjaer LB, Bonnelykke K, Brasholt M, Heltberg A, Vissing NH, Thorsen SV, Stage M, Phipps CB. (2007) Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. New Engl J Med 357(15):1487–1495
15. Bousquet J, Gaugris S, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Polos PG, Bjerner L. (2005) Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy corrected. Clin Exp Allergy 35(6):723–727
16. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. (2001) Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 108(5 Suppl):S147-334
17. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ, Pavord ID. (2000) Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet 356 (9240):1480–1485
18. Buhl R, Berdel D, Criée CP, Gillissen A, Kardos P, Kroegel C, Leupold W, Lindemann H, Magnussen H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Rabe K, Rolke M, Schultze-Werninghaus G, Sitter H, Ukena D, Vogelmeier C, Welte T, Wettengel R, Worth H. (2006) Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. Pneumologie:139–183
19. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) (2013) Nationale Versor-

gungsleitlinie Asthma - Langfassung, 2. Auflage, Version 5 (<http://www.leitlinien.de/nvl/asthma/>)

20. Castro-Rodriguez JA. (2011) The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 11(3):157–161
21. Chan EY, Dundas I, Bridge PD, Healy MJR, McKenzie SA. (2005) Skin-prick testing as a diagnostic aid for childhood asthma. *Pediatr Pulm* 39(6):558–562
22. Chatkin JM, Ansarin K, Silkoff PE, McClean P, Gutierrez C, Zamel N, Chapman KR. (1999) Exhaled nitric oxide as a noninvasive assessment of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 159(6):1810–1813
23. Ciprandi G, Ricciardolo FL, Schiavetti I, Cirillo I. (2014) Allergic rhinitis phenotypes based on bronchial hyperreactivity to methacholine. *Am J Rhinol Allergy* 28(6):214–218
24. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, MacIntyre NR, McKay RT, Wanger JS, Anderson SD, Cockcroft DW, Fish JE, Sterk PJ. (2000) Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 161(1):309–329
25. Criée CP, Baur X, Berdel D, Bösch D, Gappa M, Haidl P, Husemann K, Jörres RA, Kabitz HJ, Kardos P, Köhler D, Magnussen H, Merget R, Mitfessel H, Nowak D, Ochmann U, Schürmann W, Smith HJ, Sorichter S, Voshaar T, Worth H. (2015) Standardization of spirometry: 2015 update. *Pneumologie* 69(3):147–164
26. Criée CP. (2006) Lungenfunktion. Spirometrie, Atemmuskelfunktion; Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga. Dustri-Verlag, [München]
27. Crimi E, Spanevello A, Neri M, Ind PW, Rossi GA, Brusasco V. (1998) Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 157(1):4–9
28. Curry JJ. (1946) The action of histamine on the respiratory tract in normal and asthmatic subjects. *J Clin Invest* (25):785–791
29. de Gouw, HW, Grünberg K, Schot R, Kroes AC, Dick EC, Sterk PJ. (1998) Relationship between exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness following experimental rhinovirus infection in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 11(1):126–132

30. Deykin A, Massaro AF, Coulston E, Drazen JM, Israel E. (2000) Exhaled nitric oxide following repeated spirometry or repeated plethysmography in healthy individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 161(4 Pt 1):1237–1240
31. Dixon AE, Kaminsky DA, Holbrook JT, Wise RA, Shade DM, Irvin CG. (2006) Allergic rhinitis and sinusitis in asthma: differential effects on symptoms and pulmonary function. *Chest* 130(2):429–435
32. Dunder T, Tapiainen T, Pokka T, Uhari M. (2007) Infections in child day care centers and later development of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis: prospective follow-up survey 12 years after controlled randomized hygiene intervention. *Arch Pediatr Adolesc Med* 61(10):972–977
33. Dupont LJ, Demedts MG, Verleden GM. (2003) Prospective evaluation of the validity of exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma. *Chest* 123(3):751–756
34. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, Olin AC, Plummer AL, Taylor DR. (2011) An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 184(5):602–615
35. Frey U, Gappa M, Mutius EV. (2014) Pädiatrische Pneumologie. 3. vollst. überarb. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg
36. Furchgott RF, Zawadzki JV. (1980) The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288(5789):373–376
37. Gabriele C, Pijnenburg MW, Monti F, Hop W, Bakker ME, de Jongste JC. (2005) The effect of spirometry and exercise on exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol* 16(3):243–247
38. Grainge CL, Lau, LC, Ward JA, Dulay V, Lahiff G, Wilson S, Holgate S, Davies DE, Howarth PH. (2011) Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *New Engl J Med* 364(21):2006–2015
39. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. (2002) Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 360(9347):1715–1721

40. Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG Wiklund NP, Moncada S. (1991) Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Res Comm* 181(2):852–857
41. Herold G (Hrsg) (2014) Innere Medizin. Herold, Köln
42. Holz O, Buhl R, Hausen T, von Berg A, Weber M, Worth H, Magnussen H. (2007) Messung der Atemwegsentzündung in der pneumologischen Praxis - Anwendung und Interpretation. *Pneumologie* 61(03):194-201
43. Horvath I, Donnelly LE, Kiss A, Kharitonov SA, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. (1998) Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 158(4):1042–1046
44. Huber H, Lauschner R, Papenfuss F, Allmers H, Baur X. (2000) Randomisierte Doppelblindstudie (third place blinded) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Methacholin im unspezifischen bronchialen Provokationstest. *Pneumologie* 54(03):99-103
45. Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS. (1987) Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. *Circ Res* 61(6):866–879
46. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, Printz MC, Lee WM, Shult PA, Reisdorf E, Carlson-Dakes KT, Salazar LP, DaSilva DF, Tisler CJ, Gern JE, Lemanske RF Jr. (2008) Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med* 178(7):667–672
47. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemièrre C, Pizzichini E, Cartier A, Hussack P, Goldsmith CH, Laviolette M, Parameswaran K, Hargreave FE. (2006) Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J* 27(3):483–494
48. Jones PW. (1995) Quality of life measurement in asthma. *Eur Respir J* 8(6):885–887
49. Khan DA. (2014) Allergic rhinitis and asthma: epidemiology and common pathophysiology. *Allergy Asthma Proc* 35(5):357–361

50. Kharitonov SA, Yates D, Barnes PJ. (1995) Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections. *Eur Respir J* 8(2):295–297
51. Kohlhauf M, Brand P, Scheuch G, Schulz H, Häussinger K, Heyder J. (2001) Impulse oscillometry in healthy nonsmokers and asymptomatic smokers: effects of bronchial challenge with methacholine. *J Aerosol Med* 14(1):1–12
52. Kragl U, Mahler-Kragl M. Qualitätsmanagement-Handbuch Arbeitsanweisungen und Verfahrensanweisungen. Schwerpunktpraxis für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie
53. Krentz H. (2008) Beschreibende statistische Analysen, 2., überarb. und aktual. Aufl. Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin / Helga Krentz, Bd. 1. Shaker Verlag, Aachen
54. Krentz H. (2008) Schließende statistische Analysen, 2., überarb. und aktual. Aufl. Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin / Helga Krentz, Bd. 2. Shaker Verlag, Aachen
55. Krentz H. (2009) Grafische Darstellung statistischer Kennwerte. Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin / Helga Krentz, Bd. 3. Shaker Verlag, Aachen
56. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. (1998) A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *New Engl J Med* 339(17):1194–1200
57. Lex C, Zacharasiewicz A, Schulze J, Dahlheim M, Riedler J, Möller A, Barker, M. (2015) Bronchiale Provokation im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 163(8):826–832
58. Merget R, Jorres RA, Heinze E, Haufs MG, Taeger D, Brüning T. (2009) Development of a 1-concentration-4-step dosimeter protocol for methacholine testing. *Respir Med* 103(4):607–613
59. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. (2005) Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 26(2):319–338

60. Naji N, Keung E, Kane J, Watson RM, Killian KJ, Gauvreau GM. (2013) Comparison of changes in lung function measured by plethymography and IOS after bronchoprovocation. *Respir Med* 107(4):503–510
61. Nicolai T, Griesse M (2010) *Praktische Pneumologie in der Pädiatrie - Diagnostik*. Thieme Verlag Stuttgart, New York
62. Nobelprize.org. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1998. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1998/
63. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farré R, Hantos Z, Desager K, Marchal F. (2003) The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J* 22(6):1026–1041
64. Pairen JC, Iwatsubo Y, Hubert C, Lorino H, Nouaigui H, Gharbi R, Brochard P. (1994) Measurement of bronchial responsiveness by forced oscillation technique in occupational epidemiology. *Eur Respir J* 7(3):484–489
65. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, Storms WW, Weiler JM, Cheek FM, Wilson KC, Anderson SD. (2013) An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 187(9):1016–1027
66. Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ. (1999) Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet* 353(9171):2213–2214
67. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, Robertson C. (2007) Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 62(9):758–766
68. Pelicarić D, Petanjek BB, Jurisic MK (2008) Zusammenhang zwischen exhaliertem Stickoxid und bronchialer Hyperreagibilität bei Asthmapatienten. *Atemwegs Lungenerkr* 34(7):261–265
69. Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, De Jongste JC. (2005) Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 172(7):831–836

70. Pijnenburg MW, De Jongste JC. (2008) Exhaled nitric oxide in childhood asthma: a review. *Clin Exp Allergy* 38(2):246–259
71. Price D, Fletcher M, van der Molen, T. (2014) Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med* 24:14009
72. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GH, Culver BH, Enright PL, Hankinson JL, Ip MSM, Zheng J, Stocks J. (2012) Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 40(6):1324–1343
73. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. (1993) Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J Suppl* 16:5–40
74. Raj D, Sharma GK, Lodha R, Kabra SK. (2014) Correlation between impulse oscillometry and spirometry parameters in Indian patients with cystic fibrosis. *Chron Respir Dis* 11(3):139–149
75. Rosen DM, Colin AA. Overview of pulmonary function testing in children. Up-to-date.com
76. Rosi E, Ronchi MC, Grazzini M, Duranti R., Scano G. (1999) Sputum analysis, bronchial hyperresponsiveness, and airway function in asthma: results of a factor analysis. *J Allerg Clin Immunol* 103(2 Pt 1):232–237
77. Rühle KH (2013) Spezielle Lungenfunktionsdiagnostik. Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, München
78. Schulze J. (2014) Bronchiale Provokation im Kindesalter. *Atemwegs Lungenkr* 40 (9):385–391
79. Schulze J, Smith H, Fuchs J, Herrmann E, Dressler M, Rose MA, Zielen S. (2012) Methacholine challenge in young children as evaluated by spirometry and impulse oscillometry. *Respir Med* 106(5):627–634
80. Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. (2007) The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 176(3):231–237

81. Silkoff PE, Wakita S, Chatkin J, Ansarin K, Gutierrez C, Caramori M, McClean P, Slutsky AS, Zamel N, Chapman KR. (1999) Exhaled nitric oxide after beta2-agonist inhalation and spirometry in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 159(3):940–944
82. Silvestri M, Spallarossa D, Battistini E, Brusasco V, Rossi GA. (2000) Dissociation between exhaled nitric oxide and hyperresponsiveness in children with mild intermittent asthma. *Thorax* 55(6):484–488
83. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Herbison GP, Taylor DR. (2005) Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med* 172(4):453–459
84. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. (2005) Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *New Engl J Med* 352(21):2163–2173
85. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, Taylor DR. (2004) Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 169(4):473–478
86. Smith HJ. (2010) Impuls-Oszillometrie und Bodyplethysmographie. Methodische Grundlagen und klinische Interpretation der inhalativen unspezifischen bronchialen Provokation. *Pädiat Prax* 76(3):401
87. Smith HR, Irvin CG, Cherniack RM. (1992) The utility of spirometry in the diagnosis of reversible airways obstruction. *Chest* 101(6):1577–1581
88. Smith HJ, Vogel J. (1997) Impuls-Oszillometrie in der Früherkennung obstruktiver Atemwegserkrankungen - Sonderausgabe IOS. Firma Jaeger, Höchberg
89. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. (2008) Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet* 372(9643):1058–1064
90. Sundblad BM, Larsson BM, Palmberg L, Larsson K. (2002) Exhaled nitric oxide and bronchial responsiveness in healthy subjects exposed to organic dust. *Eur Respir J* 20(2):426–431

91. Svanes C, Jarvis D, Chinn S, Omenaas E, Gulsvik A, Burney P. (2002) Early exposure to children in family and day care as related to adult asthma and hay fever: results from the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* 57(11):945–950
92. Thomson NC, Chaudhuri R. (2009) Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Curr Opin Pulm Med* 15(1):39–45
93. Thurlbeck WM. (1990) Pathology of chronic airflow obstruction. *Chest* 97(2 Suppl):6S-10S
94. Tiffeneau R, Beauvallet M. (1945) Epreuve de bronchoconstriction et de bronchodilatation par aérosols. Emploi pour le dépistage, la mesure et le controle des insuffisances respiratoires chroniques. *Bull Acad Med*(129):165–168
95. Turner SW, Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, Judge PK, Cox M, Young S, Goldblatt J, Landau LI, Le Souëf PN. (2004) The relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 169(8):921–927
96. von Mutius E, Gappa M, Eber E, Frey U. (2013) Pädiatrische Pneumologie, 3. vollständig überarbeitete Auflage, Springer Verlag Berlin Heidelberg
97. van Rensen, E L, Straathof KC, Veselic-Charvat MA, Zwinderman AH, Bel EH, Sterk PJ. (1999) Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, sputum eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma. *Thorax* 54(5):403–408
98. Wehner J Asthmaformen und Auslöser. <http://www.medizininfo.de/allergie/asthma/asthma.htm>
99. Wenzel C, Brand P, Herpich C, Häussermann S, Meyer T, Müllinger B, Scheuch G, Häussinger K. (2006) Vergleich der unspezifischen bronchialen Provokation mit Methacholin unter kontrollierter und freier Inhalation. *Pneumologie* 60(08):467-471
100. Winkler J, Hagert-Winkler A, Wirtz H, Hoheisel, G. (2009) Die moderne Impulsoszillometrie im Spektrum lungenfunktioneller Messmethoden. *Pneumologie* 63(08):461-469

101. Yoon JW, Shin YH, Jee HM, Chang SJ, Baek JH, Choi SH, Kim HY, Han MY. (2014) Useful marker of oscillatory lung function in methacholine challenge test-comparison of reactance and resistance with dose-response slope. *Pediatr Pulmonol* 49(6):521–528
102. Zapletal A, Samanek M. (1977) Flow resistance of airways and pulmonary flow resistance in children and juveniles. Normal values and their significance for the evaluation of airway obstruction *Cesk Pediatr* 32(9):513–522

9 Anhang

A.1 Studieninformation und Einverständniserklärung

Schwerpunktpraxis für
Pädiatrische Pneumologie und Allergologie
Dr. med. M. Mahler-Kragl & Dr. med. U. Kragl
Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin
Pulmologie in der Kinder- und Jugendmedizin / Allergologie
17034 Neubrandenburg, Kranichstraße 38 a
Telefon: 0395 – 4225780



Aufklärung zur Teilnahme an einer Studie im Rahmen einer Promotion zum Thema:

> Bewertung verschiedener Parameter zur Vorhersage beziehungsweise zum Ausschluss einer bronchialen Hyperreagibilität bei Asthma bronchiale im Kindesalter <

Liebe Eltern, lieber Patient,

heute sind einige spezielle Untersuchungen vorgesehen. Diese sollen Aufschluss über das Vorhandensein von Allergien, die aktuelle Lungenfunktion sowie das aktuelle Ausmaß der Überempfindlichkeit in den Atemwegen geben.

Dazu ist zunächst eine Anpassung der Atemwege an die Innenraumbedingungen unserer Praxis erforderlich, was – je nach Jahreszeit – eine Vorwartezeit von bis zu 30 Minuten bedeuten kann. Wir möchten Sie bitten, diese Anpassungszeit zu nutzen, um den beiliegenden Fragebogen auszufüllen. Ihre Angaben helfen uns, das Ergebnis der nachfolgenden Untersuchung besser in das gesamte Beschwerdebild einzuordnen.

Als erstes werden wir dann eine Lungenfunktionsprüfung durchführen. Sie kennen das bereits von früheren Untersuchungen in unserer Praxis: Es ist eine nicht eingreifende, schmerzlose Untersuchung. Der Patient muss lediglich kräftig in ein Gerät pusten. Außerdem messen wir die Entzündungszeichen in der Atemluft während einer langsamen Ausatmung. (indiv. Gesundheitsleistung, - im Rahmen der wissenschaftlichen Verwertung der Ergebnisse für den Patienten kostenlos). Damit haben wir die notwendigen Ausgangswerte für die geplante Atemwegsprovokationsuntersuchung erfasst.

Jetzt inhaliert der Patient in mehreren Stufen ein spezielles Medikament, welches den Grad der Atemwegsüberempfindlichkeit eines Patienten aufdecken kann. Dieses Medikament ist in der Lage, die Atemwege zu reizen, so dass sich die Lungenfunktion des Patienten verschlechtert. Die von uns verwendeten Konzentrationen sind so gewählt, dass gesunde (bzw. durch richtige Behandlung gut geschützte) Atemwege nicht reagieren. In diesem Fall kommt es also zu keiner Verschlechterung der Lungenfunktionsparameter.

Nach jeder Inhalationsstufe wird eine Lungenfunktionskontrolle durchgeführt. Damit erfassen wir im Allgemeinen eine Reaktion der Atemwege auf das Medikament, bevor der Patient eine Wirkung des Medikamentes verspürt.

Die Untersuchung wird beendet,

- wenn die Veränderung der Lungenfunktionsparameter die Überempfindlichkeit der Atemwege bewiesen hat oder
- wenn der Patient Beschwerden angibt oder
- wenn die höchste Konzentration des Medikamentes erreicht wurde, bei der eine Überempfindlichkeitsreaktion auftreten könnte.

Nach der letzten Provokationsstufe wird nochmals eine Messung der Entzündungswerte in der Ausatemluft durchgeführt. Unabhängig vom Resultat der Atemwegsprovokation („reagiert“ oder „kein Nachweis einer Überempfindlichkeit“) erhält jeder Patient nachfolgend ein „Gegenmittel“, d.h. es folgt noch die Inhalation eines Medikamentes, das die Atemwege erweitert (bronchienerweiterndes Medikament, der Wirkstoff entspricht dem Notfallspray des Patienten).

Die gesamte Untersuchung wird von den Patienten im Allgemeinen gut toleriert. Einige Patienten verspüren ein Kratzen im Hals, gelegentlich tritt Husten auf. Wir möchten Sie bitten, uns evtl. auftretende Auffälligkeiten umgehend zu melden oder sie beim nachfolgenden Arztgespräch diesem mitzuteilen.

Im Ausnahmefall kann die Untersuchung einen akuten Asthmaanfall auslösen, besonders dann, wenn die Ausgangswerte bereits eine Einschränkung der Lungenfunktion zeigen. Aus diesem Grund stellt die Funktionsschwester das Ergebnis jeder Ausgangsuntersuchung einem unserer Ärzte vor. Diese entscheiden dann, ob die geplante Atemwegsprovokation überhaupt durchgeführt werden darf. Wir bitten Sie um Verständnis, dass auf Grund einer solchen eingeschränkten Lungenfunktion die geplante Untersuchung auf einen anderen Termin verschoben werden muss. Ihr zuständiger Arzt wird Ihnen das anhand der aktuellen Befunde gern ausführlicher erläutern.

Zusätzlich wird, soweit nicht bereits vorliegend, eine Allergietestung mit einem sog. Prick – Test durchgeführt. Bei diesem Test werden auf die Innenseite des Unterarms 10-20 verschiedene Lösungen auf getropft, die jede ein anderes Allergen enthält. Durch die Tropfen hindurch wird die Haut dann mit Hilfe einer feinen Lanzette oder Nadel oberflächlich angestochen, so dass die Flüssigkeit mit dem Allergen in die Haut eindringen und zu den kleinen Hautblutgefäßen vordringen kann.

Nach 15 bis 30 Minuten kann das Ergebnis abgelesen werden: Wenn der Patient auf eines dieser Allergene reagiert, so kommt es im Bereich des entsprechenden Allergentropfens bereits nach Minuten zu mehr oder weniger starker Rötung, Juckreiz und Quaddelbildung, die Reaktion ist positiv. Bei starker Juckreizentstehung kann im Anschluss an die Untersuchung eine lindernde Salbe aufgetragen werden.

Bitte Blatt wenden!

Einverständnis zur Durchführung der genannten Untersuchungen

Ich habe die Informationen zum Ablauf der vorgesehenen Untersuchungen gelesen und verstanden.
Alle meine Fragen sind zufriedenstellend beantwortet, ich habe keine weiteren Fragen.

Ich bin mit den geplanten Untersuchungen, insbesondere der unspezifischen Atemwegsprovokation bei meinem Kind: einverstanden.

Name, Vorname: _____ Datum: _____
(Mutter*) (Blockschrift) (Unterschrift)

Name, Vorname: _____ Datum: _____
(Vater*) (Blockschrift) (Unterschrift)

Wenn der Patient älter als 14 Jahre ist:

Name, Vorname: _____ Datum: _____
(Patient**) (Blockschrift) (Unterschrift)

- (*) Unterschreibt nur ein Erziehungsberechtigter, erklärt er gleichzeitig, im Einverständnis und mit Vollmacht des Anderen zu handeln.
- (**) Hat der Patient das 14. Lebensjahr vollendet, darf er den vorgesehenen Untersuchungen zusätzlich zu seinen Eltern zustimmen.

Einverständnis zur Datenverwendung

Mir ist bekannt und ich bin damit einverstanden, dass alle erfassten Daten meines Kindes personengebunden im Praxissystem der Schwerpunktpraxis der Dres. Mahler-Kragl & Kragl gespeichert werden, so dass die Resultate auch nach Jahren noch zur Verlaufskontrolle zur Verfügung stehen.

Weiterhin bin ich damit einverstanden, dass die Ergebnisse der o.g. Untersuchungen anonymisiert für wissenschaftliche Auswertungen im Rahmen einer Promotion zum oben benannten Thema verwendet werden dürfen.

Name, Vorname: _____ Datum: _____
(Mutter*) (Blockschrift) (Unterschrift)

Name, Vorname: _____ Datum: _____
(Vater*) (Blockschrift) (Unterschrift)

Wenn der Patient älter als 14 Jahre ist:

Name, Vorname: _____ Datum: _____
(Patient**) (Blockschrift) (Unterschrift)

- (*) Unterschreibt nur ein Erziehungsberechtigter, erklärt er gleichzeitig, im Einverständnis und mit Vollmacht des Anderen zu handeln.
- (**) Hat der Patient das 14. Lebensjahr vollendet, darf er den vorgesehenen Untersuchungen zusätzlich zu seinen Eltern zustimmen.

A.2 Fragebogen

Schwerpunktpraxis für
Pädiatrische Pneumologie und Allergologie
Dr. med. M. Mahler-Kragl & Dr. med. U. Kragl
 Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin
 Pulmologie in der Kinder- und Jugendmedizin / Allergologie
 17034 Neubrandenburg, Kranichstraße 38 a



Bei allergischen Erkrankungen wie z. B. Asthma bronchiale ist der Patient überempfindlich auf bestimmte Stoffe, die meist in seiner Umgebung zu finden sind. Um zu erkennen, ob eine Krankheit allergisch bedingt ist und welche Stoffe dabei eine Rolle spielen, benötigt der Arzt möglichst genaue Angaben über Beschwerden, Krankheitsverlauf und Umgebung des Patienten.

Bitte lesen Sie den folgenden Fragebogen zuerst in Ruhe durch und füllen Sie ihn danach gemeinsam mit Ihrem Kind sorgfältig aus. Beachten Sie, dass sich alle Fragen auf den Patienten, d.h. das erkrankte Kind bzw. den Jugendlichen beziehen.

Fragebogen zur Erfassung von Atemwegserkrankungen und Allergien

Datum Patientennummer:
 (wird vom Personal eingetragen)

Name
 Vorname Geschlecht: ☐ männlich
 Geburtstag ☐ weiblich

Beruf/Tätigkeit Mutter: Beruf/Tätigkeit Vater:

Kreuze bitte bei den folgenden Fragen so an! ☐ x

1. Wer füllt den Fragebogen aus? (Mehrfachauswahl möglich)

- ☐ Patient
☐ Mutter
☐ Vater
☐ sonstige (Wer?)

2. An welchem Organ treten die Hauptbeschwerden auf, wenn Du kein Medikament einnimmst? (Mehrfachauswahl möglich)

- ☐ Haut
☐ Nase
☐ Augen
☐ Atemwege/Bronchien
☐ Magen-Darm-Trakt
☐ sonstige

3. Bestehen od. bestanden folgende Erkrankungserscheinungen?

Wann treten diese auf? (Mehrfachauswahl möglich)

| Beschwerden | Frühjahr | Sommer | Herbst | Winter | ganzjährig |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| juckender Hautausschlag | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Ekzem | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Krupphusten | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Reizhusten | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Atemnot | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Bronchitis | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Asthma | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Niesanfälle | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| verstopfte Nase | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Fließschnupfen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Heuschnupfen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Augentränen, Augenjucken | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Schwellung der Augenlider | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Juckreiz von Lippen und Gaumen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Schwellung der Lippen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

(Mehrfachauswahl möglich)

| Beschwerden | Tiere | Pollen | Nahrung | Hausstaub | Infekte | Wetterwechsel |
|--------------------------------|-------|--------|---------|-----------|---------|---------------|
| juckender Hautausschlag | [] | [] | [] | [] | [] | [] |
| Ekzem | [] | [] | [] | [] | [] | [] |
| Krupphusten | [] | [] | [] | [] | [] | [] |
| Reizhusten | [] | [] | [] | [] | [] | [] |
| Atemnot | [] | [] | [] | [] | [] | [] |
| Bronchitis | [] | [] | [] | [] | [] | [] |
| Asthma | [] | [] | [] | [] | [] | [] |
| Niesanfälle | [] | [] | [] | [] | [] | [] |
| verstopfte Nase | [] | [] | [] | [] | [] | [] |
| Fließschnupfen | [] | [] | [] | [] | [] | [] |
| Heuschnupfen | [] | [] | [] | [] | [] | [] |
| Augentränen, Augenjucken | [] | [] | [] | [] | [] | [] |
| Schwellung der Augenlider | [] | [] | [] | [] | [] | [] |
| Juckreiz von Lippen und Gaumen | [] | [] | [] | [] | [] | [] |
| Schwellung der Lippen | [] | [] | [] | [] | [] | [] |

(Mehrfachauswahl möglich)

- ☐ morgens nach dem Aufwachen
☐ tagsüber
☐ abends vor dem Einschlafen
☐ nachts
☐ es gibt keinen Zusammenhang mit der Tageszeit
☐ sonstige

(Mehrfachauswahl möglich)

- | | | |
|-----|--|---------------------|
| [] | zu Hause | Welcher Raum? |
| [] | Keller/Dachboden | |
| [] | Kindergarten/Schule | |
| [] | im Freien (Wiese, Wald, Feld) | |
| [] | Tierstall, Zoo, Zirkus | |
| [] | es gibt keinen Zusammenhang mit bestimmten Orten | |
| [] | sonstiges z.B. | |

(Mehrfachauswahl möglich)

- ☐ Umgang mit Tieren
☐ Hausarbeiten, Bettenmachen, Staubsaugen
☐ wenn der Rasen gemäht wird
☐ körperliche Anstrengung/Sport
☐ es gibt keinen Zusammenhang mit bestimmten Tätigkeiten
☐ andere z.B.

(Mehrfachauswahl möglich)

- | | | | |
|-----|--|-----|-----------------------------|
| [] | Staubbelastung | [] | Lachen |
| [] | Nebel, Feuchtigkeit | [] | Toben |
| [] | Kälte | [] | schneller Temperaturwechsel |
| [] | Haar-, Körper-, Farbspray | | |
| [] | es gibt keinen Zusammenhang mit den genannten Reizen | | |
| [] | andere Reize z.B., | | |

9. Wie ist Deine derzeitige Wohnsituation? (Mehrfachauswahl möglich)

- ☐ Stadt
☐ Dorf, ländliche Umgebung
☐ Bauernhof, Reiterhof
☐ Altbau
☐ Neubau
☐ Wasserschäden
☐ Stockflecken, feuchtes Mauerwerk (Wo?)
☐ Zentralheizung
☐ Ofenheizung

10. Wie ist die Beschaffenheit Deiner Matratze?

- ☐ Rosshaar
☐ Federkern
☐ Latex
☐ Schaumstoff
☐ Kapok
☐ sonstige

11. Woraus sind Bettdecke und Kopfkissen?

- ☐ Federn/Daunen
☐ Wolle/Baumwolle
☐ Seide
☐ Schaumstoff
☐ Kunstfaser
☐ sonstige

12. Benutzt Du allergendichte Bettüberzüge?

- ☐ ja
☐ nein

13. Bestehen Kontakte zu Tieren (eigene Haustiere, Tiere bei Verwandten/Freunden)?
(Mehrfachauswahl möglich)

| | regelmäßig | selten | nie |
|---------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Katze | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Hund | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pferd | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Kaninchen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Meerschwein | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Maus, Ratte | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Kanarienvogel | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Wellensittich | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Taube | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Rind | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Schwein | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Aquarium | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

14. Bestanden früher Kontakte zu Tieren (eigene Haustiere, Tiere bei Verwandten/Freunden)?
(Mehrfachauswahl möglich)

| | regelmäßig | selten | nie |
|---------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Katze | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Hund | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Pferd | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Kaninchen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Meerschwein | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Maus, Ratte | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Kanarienvogel | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Wellensittich | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Taube | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Rind | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Schwein | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Aquarium | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

15. Traten in den letzten 12 Monaten Beschwerden mit pfeifender/keuchender Atmung auf?

- ☐ 1 - 5 mal
☐ 6 - 12 mal
☐ mehr als 12 mal
☐ keine Beschwerden im letzten Jahr

16. Besteht zeitweilig eine völlige Beschwerdefreiheit? (Mehrfachauswahl möglich)

- ☐ an der See
☐ im Urlaub
☐ im Gebirge
☐ im Sommer
☐ im Winter
☐ bei Regen/Feuchtigkeit
☐ nein, ich habe immer Beschwerden

17. Meine Therapie besteht derzeit aus:

| Art | bei Bedarf | 1 x tgl | 2 x tgl | 3 x tgl | 4 x tgl | mehr als 4 x tgl | Medikament |
|---------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------|
| Spray | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Pulver | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Soft/Tropfen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Tablette | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Zäpfchen | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| elektr. | | | | | | | |
| Inhaliergerät | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |

18. Hat jemand in Deiner Familie ebenfalls Haut- oder Atembeschwerden?

(Mehrfachauswahl möglich)

| | Asthma | Allergien | Heuschnupfen | Hauterkrankungen | nein |
|-------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Mutter | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Vater | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Bruder | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Schwester | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Oma | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Opa | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Onkel/Tante | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

19. Wann hast Du zuletzt Deine Medikamente eingenommen?

- ☐ vor 3 Tagen
☐ vor 2 Tagen
☐ gestern
☐ heute

20. Warst Du in den letzten 4 Wochen krank?

- ☐ ja, mit
☐ nein

21. Rauchst Du?

- ☐ regelmäßig
☐ gelegentlich
☐ nie

22. Raucht jemand in Deiner Familie?

- ☐ ja
☐ ja, aber nur draußen
☐ nein

Vielen Dank für die fleißige Mitarbeit!

Bitte nehmen Sie den ausgefüllten Fragebogen mit zum Arztgespräch.
Dort werden alle eventuell noch offenen Fragen mit Ihnen ausführlich besprochen.

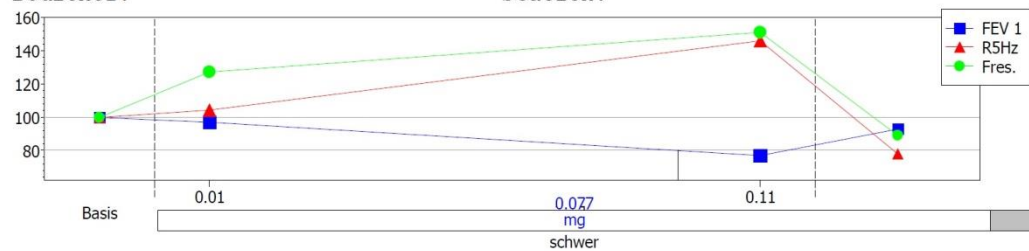
Hier können Sie sich Notizen machen, damit Sie keine Frage vergessen:

A.3 Typischer Befundausdruck

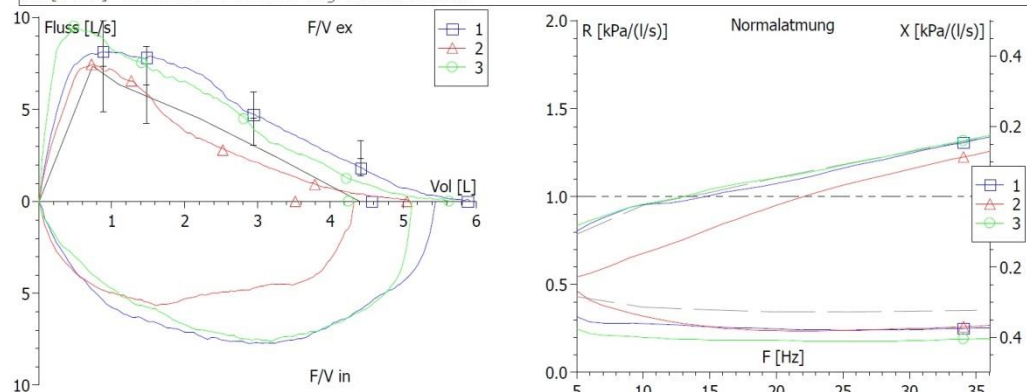
Dr. med. M. Mahler-Kragl / Dr. med. U. Kragl
 Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin
 Kinderpneumologie / Allergologie
 Kranichstraße 38 a
 17034 Neubrandenburg
 Tel. : 0395 / 4225780

Bronchiale Methacholin-Provokation

Name: Identifikation:
 Vorname: Alter:
 Geburtsdatum: Größe: 172,5 cm
 Geschlecht: männlich Gewicht: 105,0 kg
 Bediener: Station:



PD[-20] FEV 1: 0.0768 mg Kumuliert
 PD[+40] R5Hz: 0.0781 mg Kumuliert
 PD[+35] Fres.: 0.0222 mg Kumuliert



| | Dosis | FEV 1 | FVC | MMEF | R5Hz | Fres. | X5Hz | AX |
|-----------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Soll | | 3.64 | 4.40 | 4.08 | 0.43 | | -0.11 | |
| Basis | | 4.57 | 5.89 | 4.00 | 0.32 | 14.59 | -0.10 | 0.34 |
| %B/S | | 125.6 | 133.7 | 97.9 | 73.3 | | 90.4 | |
| Provo1 | 0.01 m | 4.43 | 5.82 | 3.62 | 0.33 | 18.55 | -0.11 | 0.70 |
| D% (P1/B) | | -3.0 | -1.1 | -9.4 | 4.2 | 27.1 | 15.0 | 104.1 |
| Provo2 | 0.1 mg | 3.52 | 5.05 | 2.32 | 0.46 | 22.04 | -0.23 | 1.94 |
| D% (P2/B) | | -23.0 | -14.2 | -42.1 | 46.2 | 51.1 | 134.4 | 463.1 |
| Provo3 | 2 Hübe | 4.25 | 5.63 | 3.39 | 0.25 | 13.00 | -0.08 | 0.28 |
| D% (P3/B) | | -7.0 | -4.4 | -15.2 | -22.2 | -10.9 | -15.1 | -17.5 |
| Provo4 | | | | | | | | |
| D% (P4/B) | | | | | | | | |
| Provo5 | | | | | | | | |
| D% (P5/B) | | | | | | | | |
| Lyse | | | | | | | | |
| D% (Ly/B) | | | | | | | | |

A.4 Protokoll des Prick-Tests

Postfach 13 04 50 · 40554 Düsseldorf

Telefon Auftragsleitstelle (02 11) 9 77 65-30

Telefax (02 11) 78 38 71 · (02 11) 9 77 65-49



Testarzt:

7823060
Schwerpunktpraxis
Dr. M. Mahler-Kragl / Dr. U. Kragl
Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin
Kinderpneumologie / Allergologie
Kranichstraße 38a • 17084 Neubrandenburg
Tele. 0396 / 4 22 57 80 • Fax 4 21 07 60

Standard Testbogen (A4)

Datum u. Unterschrift:

[illegible]

Therapievorschlag / Bemerkungen:

10 Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Schmidt für zahlreiche anregende und fruchtbare Diskussionen zum Studiendesign und der praktischen Durchführung bedanken.

Dr. med. Uwe Kragl und Dr. med. Margret Mahler-Kragl danke ich für die Anregung zu dieser Arbeit und zahlreichen kreativen Gespräche, nicht nur während der gemeinsamen Asthma-Kurse.

Herr Smith, vielen Dank für die Beratung und geduldige Beantwortung aller Fragen zu den technischen Details der apparativen Lungenfunktionsdiagnostik.

Bei Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Dagmar-C. Fischer bedanke ich mich sehr herzlich für die produktive Zusammenarbeit und die wissenschaftliche Begleitung sowie Betreuung dieser Arbeit, die jederzeit offenen Ohren, die Geduld mit mir, den Kaffee, und die Schokolade in besonders schwierigen Zeiten.

Ein besonderer Dank gilt dem gesamten Team der Schwerpunktpraxis für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie Dres. Mahler-Kragl/Kragl. Schwester Anja, Schwester Ilka und Schwester Maria, meinen Dank dafür, dass ihr unermüdlich an meiner Seite standet und mich begleitet habt.

Bei allen Patienten und ihren Eltern bedanke ich mich für ihr Vertrauen und die Beteiligung an dieser Studie.

Ich danke der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie (APPA) e.V. sowie der Firma MEDA Pharma GmbH & Co. KG für die Verleihung des Hans-Joachim-Dietzsch-Preis.

Lieber Stefan, ohne Dich an meiner Seite wäre diese Dissertation sicher nicht möglich gewesen. Wann immer ich gezweifelt habe, hast Du an mich geglaubt und mich motiviert. So manches große Excel-Problem wurde dann plötzlich ganz klein. Immer hast Du mir den Rücken frei gehalten. Vielen Dank!

Liebe Helene, es war sicher nicht immer leicht zu verstehen, dass Mama mal wieder am Schreibtisch sitzen muss, aber nun ist es geschafft. Dein sonniges Gemüt und Dein großes Herz haben mich in allen Phasen dieser Arbeit begleitet. Vielen Dank!

Vielen lieben Dank Ursula Keßler für die orthographischen Korrekturen.

Ich danke von Herzen meinen Eltern für die immerwährende Unterstützung und Motivation auf dem gesamten bisherigen Weg.

11 Lebenslauf

12 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum, Ort

Unterschrift

